

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1978 - N° 96

**A PROPOS DE L'ANTIGENE CARCINO-EMBRYONNAIRE :
ETUDE DE DOSAGES
DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 22 Mars 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude SROUSSI

né le 6 Novembre 1948

à CASABLANCA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0019

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1978 - N° 96

**A PROPOS DE L'ANTIGENE CARCINO-EMBRYONNAIRE :
ETUDE DE DOSAGES
DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Mars 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude SROUSSI

né le 6 Novembre 1948

à CASABLANCA

UNIVERSITY OF LEIDEN - 1974

LIBRARY

U. S. N. ALCAZAR

1974 - 1975

A THESIS IN THE FIELD OF LINGUISTICS

STUDY OF

THE LANGUAGE OF THE



THESIS

1974

UNIVERSITY OF LEIDEN - 1974

It is hereby declared that this thesis is the work of the author

and that it has been submitted to the University of Leiden for examination

and

Jean-Claude SIKOU

on 14 November 1974

at CASABLANCA

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	M. le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	M. le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



EXAMINATEURS DE LA THESE :

PRESIDENT : Professeur M. MAYER

ASSESSEURS : Professeur Agrégé J. PAPILLON

Professeur Agrégé B. LAHNECHE

Professeur Agrégé A. GARDE

Docteur E. POMMATAU

Nous remercions le PROFESSEUR M. MAYER
d'avoir accepté d'être le Président de notre jury, et de nous avoir accordé
dans des entretiens, un temps que nous savons précieux.

Nous remercions le PROFESSEUR Agrégé B. LAHNECHE
d'avoir accepté de participer à notre jury, dont les conseils ont été à
tout moment utiles à l'élaboration de cette thèse, et dont nous avons pu
apprécier l'extrême bienveillance.

Nous remercions le Professeur Agrégé J. PAPILLON
d'avoir accepté de participer à notre jury.

Nous remercions le Docteur A. GARDE
d'avoir accepté de participer à notre Jury, et grâce à l'amabilité duquel
nous avons pu disposer d'échantillons nécessaires à cette étude.

Nous remercions le DOCTEUR E. POMMATAU
d'avoir accepté de participer à notre jury, de nous avoir guidé dans le
choix de cette thèse et dont l'expérience et les connaissances ont été grande-
ment utiles à l'élaboration de cette thèse.

Nous tenons aussi à remercier :

Claude ARDIET et Michel CLAVEL

Leur travail, leurs connaissances ont permis que cette thèse soit faite.

Leur gentillesse, leurs conseils amicaux, les discussions fructueuses que nous avons eu avec eux, nous ont apporté une grand aide.

Ils ont été à l'origine de ce travail et l'ont constamment éclairé, par leur compétence.

Ainsi que

Messieurs FONTANIERE et CHAUVOT

dont les avis nous ont été profitables.

Nous remercions :

Les techniciennes et secrétaires du Laboratoire des Isotopes.

Les secrétaires des services de médecine :

*Mesdames et Mesdemoiselles DUMORTIER, BARIOUX, GABRIELE,
et MARTIN - JARRAND.*

*Madame CHARRAT et l'équipe du fichier central
qui nous ont fourni, avec une grande amabilité, tous les
renseignements nécessaires.*

P L A N

INTRODUCTION

CHAPITRE I : NOTIONS GENERALES SUR L'ANTIGENE CARCINO- EMBRYONNAIRE (ACE)

- 1) Du point de vue physico-chimique
- 2) Du point de vue immunologique
- 3) Du point de vue génétique
- 4) Du point de vue métabolique
- 5) Méthodologie des dosages d'A.C.E.
- 6) Du point de vue des localisation anatomiques
- 7) Apports des dosages d'A.C.E. à la pratique clinique.

CHAPITRE II : ETUDE DU DOSAGE D'A.C.E. DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN (LCR)

- 1) Objet de l'étude
- 2) Méthodes utilisées
- 3) Répartition des patients
- 4) Résultats pour la série témoin
- 5) Résultats pour la série de malades atteints ou suspects de tumeur cérébrale.

CHAPITRE III : DISCUSSION

- 1) Discussion sur la nature de l'A.C.E.
- 2) Discussion de la méthode utilisée dans notre étude
- 3) Discussion des résultats de notre étude

CHAPITRE IV : CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

- D'après l'American Cancer Society, une personne sur quatre, sera atteinte d'un cancer durant sa vie,

- L'on s'accorde généralement à penser que près de 90 % des cancers pourraient être guéris avec les méthodes thérapeutiques actuelles, si ces tumeurs étaient détectées à un stade précoce,

- C'est dire l'intérêt qu'auraient des tests simples, capables de signaler précocement la présence de cancers,

- La recherche, dans ce domaine, a pu progresser, avec la découverte d'antigènes tumoraux.

- Sur l'ensemble des marqueurs tumoraux utilisés, à côté de l'alphafoeto protéine et de l'H.C.G. qui sont assez spécifiques de certains types de tumeurs (61), l'antigène carcinoembryonnaire, (A.C.E) est le marqueur le plus utilisé, pour un grand nombre d'affections malignes.

- Après avoir donné des notions générales sur l'A.C.E., nous exposerons un travail sur le dosage de l'A.C.E. dans le liquide céphalo-rachidien.

oo0oo

CHAPITRE I

NOTIONS GENERALES SUR L'ANTIGENE CARCINO-EMBRYONNAIRE

(A.C.E.)

- Depuis le travail original de GOLD et FREEDMAN, en 1965, de nombreuses études ont permis de mieux connaître l'A.C.E., et ce, de différents points de vue

1- DU POINT DE VUE PHYSICO - CHIMIQUE

C'est une glycoprotéine, soluble dans l'eau et dans l'acide perchlorique (comme les mucoprotéines).

Son poids moléculaire a été calculé à partir de métastases hépatiques de cancers coliques : il est d'environ 200 000 daltons.

Sa constante de sédimentation est d'environ 6,9 S à 8 S.

D'après MAC SWEEN (45), la concentration d'A.C.E. (exprimée en relation avec la masse tumorale) varie considérablement avec la localisation de la tumeur = C'est dans les cancers coliques que la concentration d'A.C.E. est la plus forte.

On fera ici 2 remarques :

a) Le fucose est présent uniquement dans les extraits de tissus cancéreux (32).

b) La teneur en acide sialique des molécules d'A.C.E., varie beaucoup selon l'origine des échantillons : Ainsi, Gold notait que, chez un même malade, la teneur en acide sialique était très différente, selon que l'A.C.E. était extrait des métastases hépatiques ou pulmonaires de son cancer colique (23). Il semble donc que l'A.C.E., ne soit pas homogène ; d'autres constatations vont d'ailleurs dans le même sens :

Gold obtenait 3 pics en ultracentrifugation avec de l'A.C.E. extrait d'hépatome primitif,

Coligan, isolant l'A.C.E. de différentes tumeurs digestives, a séparé 2 fractions d'A.C.E., en ultracentrifugation ;

Kosaki et Yamamoto ont séparé 2 fractions d'A.C.E. (ACE_M et ACE_P) différentes par leur affinité avec la concanavaline A (34).

2 -

DU POINT DE VUE IMMUNOLOGIQUE

NOUS EXAMINERONS SUCCESSIVEMENT :

- Les caractéristiques de l'A.C.E. isolé par Gold et Freedman, en 1965. (23)
- Les substances ayant des réactions croisées immunologiques, avec l'A.C.E.
- Le problème de l'existence d'anticorps anti-A.C.E. humains.

2 -1 : CARACTERISTIQUES DE L'A.C.E. DE GOLD ET FREEDMAN :

Il migre en électrophorèse dans le pic des bêta-globulines et son activité antigénique en spectrophotométrie, est trouvée à un pic de 280 nm (nanomètres).

Ces auteurs ont préparé des antisérums anti-A.C.E. chez la chèvre et chez le lapin, en utilisant de l'A.C.E. purifié, à partir d'extraits de métastases de cancer colique.

Ils ont obtenu, en immunoélectrophorèse une bande simple, en réaction avec l'antisérum.

Cette activité antigénique était identique pour toutes les tumeurs digestives testées (rectum, colon, foie)

En 1965, Gold et Freedman n'avaient pas trouvé d'A.C.E. dans les tissus adultes normaux, correspondant aux tumeurs testées.

Par contre, ils retrouvaient l'A.C.E. dans les tissus foetaux du foie, de l'intestin, du pancréas, entre les 2ème et 6ème mois de vie foetale.

APRES 1965, de nombreuses études ont remis en cause la spécificité de l'A.C.E. pour les adénocarcinomes du tractus digestif ; il est possible cependant que les substances isolées soient des " A.C.E. - like ", ayant des réactions croisées avec l'A.C.E. du tube digestif.

2 -2 : SUBSTANCES AYANT DES REACTIONS CROISEES AVEC L'A.C.E. DE GOLD :

De tels antigènes ont été trouvés dans :

- Le sérum de sujets sains (2,12,15, 35)
- Le sérum des malades présentant une grande variété de cancers et d'affections bénignes.
- Des tissus digestifs d'adultes sains ou présentant des affections bénignes (62,65,66).
- De nombreux tissus non digestifs normaux ou tumoraux. (11,14,39,59).
- Tous ces antigènes étaient supposés être identiques à l'A.C.E. de Gold.
- De récentes études suggèrent que l'A.C.E. fait partie d'une famille d'antigènes ayant des réactions croisées entre eux :

Ainsi BURTIN (8) a décrit :

- { 1e N.C.A. (non spécifique cross reacting antigen)
- { 1e N.C.A.₂ (non specific cross reacting antigen 2)
- { 1a B.G.P.₁ (biliary glycoprotein 1)

et MORI et WAKUMOTO (52) ont séparé 3 classes d'anticorps anti A.C.E. qui correspondraient à 3 A.C.E. différents : { A.C.E. g (gastrique)
A.C.E. F1 et A.C.E. F2 (fécaux)

• Il est donc possible qu'une partie de ce qui était appelé A.C.E. corresponde à des antigènes voisins.

• Tout ceci complique singulièrement le problème des dosages d'A.C.E., d'autant qu'il faut éviter d'autres réactions croisées, comme celles avec l'héparine, et avec les substances de groupe sanguin A, H, Le^a, Le^b (43).

2 -3 : EXISTE -T-IL DES ANTICORPS HUMAINS ANTI A.C.E. ?

Gold, en 1967, a mis en évidence des A.C anti-ACE circulants chez 70 % des malades ayant un cancer digestif localisé et chez 60 % des femmes enceintes (22).

De nombreux auteurs, dont COLLATZ, LOGERFO, ZAMCHECK, BURTIN n'ont jamais mis en évidence de tels anticorps et mettent en doute leur existence.

Dans l'état actuel des connaissances, le débat reste donc ouvert, sur cette question.

3 - DU POINT DE VUE GÉNÉTIQUE

Les mécanismes expliquant la production d'A.C.E. par un grand nombre de cancers ont été étudiés par plusieurs auteurs.

3 -1 : La plupart, tels GOLD, ELLIOT, STONEHILL, BENDICH, ROÏT, KOLDOVSKI, (22, 32, 56, 60) s'accordent sur l'hypothèse de " *REVERSION GENETIQUE* " que nous allons exposer brièvement :

- * L'organisation foetale se fait à partir de cellules embryonnaires totipotentes, vers des cellules différenciées, dont une grande partie du génome est réprimée.

- * Ce processus de répression se fait graduellement chez le fœtus ; certaines productions cellulaires, nécessaires à un stade donné, peuvent cesser ou ne persister qu'en infime quantité chez l'adulte.

- * La carcinogénèse s'accompagne d'une dérégulation de certaines parties du génome, laquelle ne se fait sans doute pas au hasard.

- ainsi peut recommencer la production de composants embryonnaires et/ou fœtaux, comme l'A.C.E. ou l'alpha foeto-protéine.

- * En même temps, les cellules malignes ont une croissance accélérée, de type embryonnaire ;

- mais ces cellules ne possèdent pas les mécanismes qui régulent à un stade donné, la croissance embryonnaire.

- * Cette absence de régulation est peut-être reliée à des phénomènes membranaires :

VON KLEIST a constaté que l'acquisition d'antigènes tumoraux s'accompagne de la perte d'antigènes membranaires normaux (cité dans 41).

En fait, la fonction de l'A.C.E. reste encore inconnue.

3 -2 : SHIELDS (57 bis) AVANCE UNE HYPOTHESE PLUS PRECISE POUR EXPLIQUER LA PRODUCTION D'A.C.E.

La cancérisation des cellules agirait au niveau des ARN messagers soit en augmentant la quantité de certains d'entre eux, soit en allongeant leur durée de vie ("modulation" des ARNm).

Cette modulation aboutit en définitive à la production accrue de certaines substances qui n'existent normalement qu'à l'état de traces.

Cette hypothèse est séduisante, car l'A.C.E. est effectivement trouvé en très faibles quantités dans les extraits de nombreux tissus normaux adultes : selon cette hypothèse la cancérisation changerait donc simplement l'importance de la production d'A.C.E.

ooOoo

4 - DU POINT DE VUE MÉTABOLIQUE

NOUS EXAMINERONS SUCCESSIVEMENT :

- Le métabolisme d'A.C.E. humain chez l'animal
- Le métabolisme d'autres glycoprotéines, chez l'animal
- Le métabolisme d'A.C.E. dosé dans les urines, chez l'homme
- La diminution des taux d'A.C.E. sérique après traitement des cancers, chez l'homme.

4 - 1 : METABOLISME D'ACE HUMAIN , CHEZ L'ANIMAL

Gold et Shuster (24), ont injecté de l'A.C.E. purifié, marqué à l'iode 125, à des chiens et des lapins qui n'avaient aucune activité anti-A.C.E. décelable dans leur sérum.

L'A.C.E. injecté était homogène : pourtant, il se comporte du point de vue métabolique comme s'il existait 2 fractions différentes :

- * L'une étant retirée rapidement du plasma.
- * L'autre étant retirée très lentement.

Le site privilégié du catabolisme de l'A.C.E. serait l'hépatocyte, tandis que l'élimination réticulo-endothéliale est très faible.

L'analyse des produits d'excrétion urinaire a été réalisée par chromatographie et réactions immunologiques : elle permet de différencier 2 fractions parmi les produits de dégradation de l'A.C.E..

4 - 2 : METABOLISME D'AUTRES GLYCOPROTEINES SERIQUES, CHEZ L'ANIMAL

Morell et Scheinberg (51) ont montré que diverses glycoprotéines (A.C.E. non compris), sont retirées de la circulation au niveau du foie.

C'est la teneur en acide sialique qui déterminerait la rapidité de la disparition plasmatique de ces glycoprotéines.

Or, l'on sait que l'acide sialique est le constituant de l'A.C.E. qui présente les variations quantitatives les plus grandes ; cela est peut être déterminant pour la rapidité du métabolisme de l'A.C.E..

4 - 3 : METABOLISME DE L'A.C.E. DOSE DANS LES URINES DE MALADES ATTEINTS DE CANCER DE LA VESSIE

Karakousis et CHU ont dosé en 1975, l'A.C.E. urinaire de ces malades (13)

Ils ont cherché à déterminer si cet A.C.E. provenait du plasma, après filtration rénale et/ou s'il était déversé directement dans les urines par la tumeur vésicale.

N'ayant trouvé aucune corrélation, entre les taux plasmatiques et urinaires d'A.C.E. chez les malades étudiés, ces auteurs suggèrent que l'A.C.E. urinaire est secrété directement dans les urines.

4 - 4 : DIMINUTION DES TAUX D'A.C.E. SÉRIQUES, APRES TRAITEMENT DE CANCERS HUMAINS

De nombreux auteurs ont étudié le délai de normalisation du taux d'A.C.E., après thérapeutique jugée efficace.

CHU signale des augmentations transitoires des taux, dans les jours qui suivent l'exérèse chirurgicale jugée complète de cancers ; puis les taux reviennent à la normale : CHU suggère que l'acte chirurgical, ayant entraîné des lésions tissulaires, provoque la production d'"A.C.E. - like " par les tissus lésés.

Nous donnerons ici quelques exemples de délais de normalisation des taux d'A.C.E. :

- * 2 à 6 jours, après résection complète des cancers gastro-intestinaux et mammaires, selon Laurence (39).

- * 1 à 2 semaines, après résection de cancers du sein, selon Zamcheck et Stewart (59)

- * 2 semaines, après résection de cancers génitaux chez la femme, selon Koo et Mac Kay (33).

- * 1 semaine, après traitements jugés efficaces de cancers bronchiques (chirurgie, chimio et/ou radiothérapie) selon BISSET et POIRIER (3)

Ces résultats sont en faveur d'un catabolisme de l'A.C.E. de durée moyenne égale à 1 à 2 semaines.

4 - 5 : LE DELAI DE NORMALISATION de taux d'A.C.E. sérique initialement élevés, a été apprécié chez des fumeurs ayant cessé de fumer. Le retour des taux à la normale s'effectue en 1 à 3 mois (2) : le délai est relativement long par rapport au délai de normalisation après thérapeutique efficace.

5 - MÉTHODOLOGIE DES DOSAGES D'ACE

Les dosages sont effectués avec des méthodes radio-immunologiques, capables de détecter des quantités d'A.C.E. de l'ordre du nanogramme (10^{-9} gramme).

Ces méthodes permettent de réaliser un titrage par inhibition : l'A.C.E. à doser inhibe la liaison d'un A.C.E. marqué à l'iode 125 (dont la quantité ajoutée est connue), avec les anticorps anti - A.C.E..

5 - 1 : L'A.C.E. MARQUE

L'A.C.E. standard destiné à être marqué, provient d'extraits purifiés de métastases hépatiques d'adénocarcinomes coliques.

5 - 2 : L'ANTISERUM ANTI-A.C.E.

Il est obtenu par immunisation de chèvres ou de lapins avec de l'A.C.E. standard.

5 - 3 : L'A.C.E. A DOSER

Les échantillons à doser peuvent provenir de prélèvements très variés :

- d'organes et de tissus adultes, juvéniles et foetaux.
- de fecès, de méconium
- de fluides tels que le sang, les urines, la salive, les sucs pancréatique, biliaire, gastrique, les liquides de ponction pleurale, d'ascite, d'aspiration bronchique.
- de liquide céphalo rachidien, comme nous le rapporterons plus loin.

5 - 4 : LES DIFFERENTES METHODES DE DOSAGE

Elles peuvent être réparties en 2 groupes :

a) Méthode de Thomson et Méthode d'Hansen

- qui nécessitent une extraction préalable à l'acide perchlorique (P.C.A.)
- la précipitation du complexe AG - AC est faite
 - { avec le sulfate d'ammonium, pour Thomson
 - { avec le Z -gel pour Hansen (11, 68, 69)

b) Méthode d'EGAN et méthode de MERIADEC

- qui permettent de doser l'A.C.E. sans extraction préalable au P.C.A.
- la précipitation du complexe AG - AC est faite grâce à un 2ème AC (antisérum anti - IgG hétérologue) (46, 50)

5 - 5 : LES SEUILS DE NORMALITE

Avec les méthodes de Thomson et d'Hansen, le seuil de normalité se situe entre 2,5 et 5 ng/ml.

Avec les méthodes d'Egan et de Mériadec, ce seuil se situe entre 10 et 15 ng/ml.

Pour l'interprétation des résultats de dosage, il est donc extrêmement important de savoir quelle méthode a été utilisée.

— oo0oo —

6 - DU POINT DE VUE DES LOCALISATIONS ANATOMIQUES

NOUS EXAMINERONS SUCCESSIVEMENT :

- La localisation cellulaire de l'A.C.E.
- Les localisations des cancers, avec A.C.E. élevé .
- Les localisations des affections bénignes avec A.C.E. élevé .
- Présence d'A.C.E. chez des sujets sains.

6 - 1 : LOCALISATION CELLULAIRE DE L'A.C.E.

- L'A.C.E. a été localisé au pôle apical des cellules bordant la lumière des glandes d'adénocarcinomes du tube digestif.

- Lorsqu'il y a perte de l'organisation glandulaire, l'A.C.E. est retrouvé en périphérie, comme un antigène de membrane. Il est situé dans la glycocalyx (couche de protéines sucrées à la surface des cellules néoplasiques) (7), (63).

6 - 2 : LOCALISATIONS DES CANCERS, AVEC A.C.E. ELEVES

Les tableaux 1,2,3, et 4 regroupent les données de plusieurs études, avec les pourcentages de cas dans lesquels, les taux sanguins (et éventuellement urinaires, pancréatiques ou dans le liquide d'aspiration bronchique) d'A.C.E. étaient anormaux (10, 11, 14, 16, 18, 20, 26, 27, 29, 32, 38, 39, 50, 59, 63, 64, 66.)

A propos du tableau n° 1 : Nous citerons Troupel et Von Kleist qui comparent les résultats de 5 études. L'A.C.E. est élevé dans le sang de 66 à 68 % des sujets atteints de cancers digestifs primitifs. (63).

TABLEAU 1 : CANCERS DIGESTIFS PRIMITIFS AVEC A.C.E. ELEVE DANS LE SANG

LOCALISATION ET DIFFUSION	% DE CAS AVEC A.C.E. ELEVE
Gastro - intestinaux	Globalement : 67 %
Pancréas	88 à 100
Colon (cancers coliques peu étendus)	Globalement : 83 à 91 44
Colon et rectum	68 à 91
Foie et voies biliaires	67
Estomac	Globalement : 50 à 55
{ sans métastase	22
{ avec métastases	75
Oesophage	Globalement : 40
{ sans métastase	27
{ avec métastases	56

A propos du Tableau n° 2 : on peut noter que l'existence de métastases non ganglionnaires change considérablement l'incidence de l'élévation des taux d'A.C.E.

TABLEAU 2 : CANCERS DU SEIN AVEC A.C.E. ELEVE DANS LE SANG

STADE EVOLUTIF	% DE CAS AVEC A.C.E. ELEVE
Tous stades	Globalement 43 à 52 %
Stades T1 et T2	8
Stades T3 et T4	54
En cas de récurrence locale	92
T1 à T4 : sans métastase	10 à 27
avec métastases ganglionnaires	31
avec métastases non ganglionnaires	82
avec métastases des 2 types	94

A propos du Tableau n° 3 : Laurence et Hall, pratiquant des dosages d'A.C.E. dans les urines, trouvent un taux d'A.C.E. anormal chez 70 % des malades ayant un cancer vésical " actif " (près de la moitié des cancers vésicaux au stade T1 peuvent être ainsi détectés). (40)

TABLEAU 3 : CANCERS GENITO - URINAIRES AVEC A.C.E. ELEVE DANS LE SANG

LOCALISATION	% DE CAS AVEC A.C.E. ELEVE
Génito - urinaire	Globalement 30 à 31 %
Testicules	43 à 57
Reins	41 à 56
Col utérin	42 à 44
Ovaires	35
Prostate	25 à 40
Vessie	24 à 38
Endomètre	27 à 32

A propos du Tableau n° 4 :

Signalons que dans des études rassemblant de petits nombres de cas, des taux élevés d'A.C.E. sanguin ont été trouvés chez des malades atteints de cancers de la thyroïde et de maladies de Waldenström.

Blair et Goldenberg, ont pratiqué des dosages d'A.C.E. dans le liquide d'aspiration bronchique de malades atteints de cancers bronchiques : 52 % des malades avaient un taux d'A.C.E. supérieur à 300 ng/ml. (4).

TABLEAU 4 : AFFECTIONS MALIGNES AUTRES, AVEC A.C.E. SANGUIN ELEVE

LOCALISATION, ETIOLOGIE	% DE CAS AVEC A.C.E. ELEVE
Bronches et appareil respiratoire supérieur	66 %
Bronches	50 à 72
Néuroblastome	89 à 100
Cerveau	28,5
Hodgkin	28
Lymphome non hodgkinien	25
Leucémie	10 à 22
Myélome	11
Sarcome ostéogénique	50

6 - 3 : AFFECTION BENIGNES AVEC A.C.E. ELEVE

Pour la plupart, les taux d'A.C.E. sanguins sont alors inférieurs à 20 ng/ml. Il est très rare qu'une affection bénigne s'accompagne de taux d'A.C.E. sanguin supérieurs à 40 ng/ml.

Le tableau n° 5 regroupe les données de plusieurs études avec les pourcentages de cas où les taux d'A.C.E. sanguins étaient anormaux. (4, 11, 19, 27, 35, 39, 40, 42, 50, 62, 66, 67, 68).

TABLEAU 5 : LOCALISATIONS ET TYPES D'AFFECTIONS BENIGNES, AVEC A.C.E. ELEVE
DANS LE SANG

LOCALISATION	ETIOLOGIE	% DE CAS AVEC A.C.E. ELEVE	TAUX D'A.C.E.
Digestive	Bénin	20 à 45 %	
Colon et rectum	Polypes Diverticules coliques Colite ulcéreuse Crohn Sigmoidite	3 à 20 29 33	6 à 20 ng/ml 6 à 20 ng/ml
Pancréas	Pancréatite alcoolique	43 à 50	souvent <35 ng/ml
Foie	Cirrhose sévère Hépatite	48 à 50	souvent <20 ng/ml
Estomac	Ulcère		
Sein	Kystes	6	toujours <40 ng/ml
Cerveau	Tumeurs bénignes		
Génital et urinaire	Prostatite Adénome de la prostate Urémie terminale Infection urinaire active	50	l'A.C.E. est alors élevé dans les urines et non pas dans le sang
Broncho - pulmonaire	Pneumonie Emphysème Bronchite chronique Tumeur avec infection broncho pulmon.	46 37 33	
	viroses chez l'enf; (surtout avant 8 ans)		parfois l'A.C.E. sanguin est >20ng/ml

6 - 4 : PRESENCE D'A.C.E. DANS LE SANG DE SUJETS SAINS ET DANS DES TISSUS

NORMAUX

(2, 12, 15, 35, 40, 46, 47, 48, 49, 50, 58, 68)

Ce sujet a déjà été abordé au paragraphe 5-3 et nous préciserons ici quelques points :

- Globalement, l'A.C.E. est détectable dans 3 à 6 % des échantillons sanguins provenant de sujets apparemment sains ; les taux sont généralement bas (voir les seuils de normalité pour les différentes méthodes) et similaires à ceux trouvés dans le tube digestif normal adulte.

- L'A.C.E. est détectable dans 3,5 % des échantillons sanguins, chez les vieillards.

- Dans 15 à 19 % des cas, chez les " gros " fumeurs (plus de 15 cigarettes par jour)

- Dans 36 % des cas d'éthylisme aigu ou chronique, sans cirrhose patente.

- Chez des enfants (les valeurs normales adultes sont atteintes vers 10 ans, alors que pour l'alphafoeto protéine, les valeurs normales adultes sont atteintes vers 1 an.

— ooOoo —

7 - APPORTS DES DOSAGES D'A.C.E. A LA PRATIQUE CLINIQUE

NOUS ENVISAGERONS SUCCESSIVEMENT L'INTERET DES DOSAGES D'A.C.E.:

- Pour le dépistage précoce et pour le diagnostic de cancers.
- Pour l'évaluation du pronostic, de l'efficacité du traitement, ainsi que pour la surveillance de cancers.

7 - 1 : APPORT $\left\{ \begin{array}{l} \text{AU DEPISTAGE PRECOCE} \\ \text{ET AU DIAGNOSTIC} \end{array} \right\}$ DE CANCERS

a) Le dosage de l'A.C.E. sanguin est assez peu utile dans ces domaines pour différentes raisons :

1) Un taux normal d'A.C.E. n'exclue pas l'existence d'un cancer, même évolué.

2) Un taux faible (par exemple, inférieur à 40 ng/ml ne permet pas de trancher entre cancer et maladie bénigne ou même entre cancer et absence de maladie.

3). Si l'on fixe à 40 ng/ml (méthode d'Egan), le seuil entre cancéreux et non cancéreux, un taux au-dessus de cette valeur a 95 % de " chances " de correspondre à un cancer.

• Mais malheureusement, il s'agit de cancers évolués, disséminés et l'intérêt diagnostique du dosage d'A.C.E. est alors bien mince.

• Voici quelques résultats, pour un seuil de 40 ng/ml

- 12 % des tumeurs précoces sont détectables
- moins d'un tiers des cancers gastro-intestinaux sont détectables
- 65 % des cancers avec ganglions envahis sont détectables
- 86 % des cancers avec envahissement plus important sont détectables.

• D'un autre coté, la plupart des affections bénignes peuvent être écartées, excepté certaines cirrhoses sévères et " actives " et certaines affections pulmonaires aiguës ou chroniques.

4) Si l'on fixe à 12,5 ng/ml (méthode d'Egan) le seuil entre cancéreux et non cancéreux :

- Il est possible de détecter beaucoup plus de cancers
 - 43 % des cancers à un stade précoce
 - 45 % des cancers gastro-intestinaux primitifs
 - 30 % des cancers du sein
 - 60 % des cancers bronchiques

Notons que MERIADEC, MACH, LAURENCE, GOLD, ont trouvé, dans 50 à 80 % des cas de cancers intestinaux, des taux d'A.C.E. inférieurs ou égaux à 20 ng/ml.

• Mais d'un autre côté 30 % des sujets présentant des affections bénignes avec inflammation et/ou régénération, une partie des fumeurs, des éthyliques, des enfants et des vieillards ont aussi des taux d'A.C.E. sanguin supérieurs ou égaux à 12,5 ng/ml.

5) En définitive, l'intérêt du dosage d'A.C.E. sanguin pour le dépistage précoce et le diagnostic de cancers est fonction de l'étiologie. Ce dosage semble utile surtout pour

- les néuroblastomes (64)
- les cancers du pancréas (14)
- les Myélomes et les Waldenström (14)
- les cancers médullaires de la thyroïde (9)

6) Enfin, d'après Zamcheck (67), le dosage plasmatique d'A.C.E. pourrait aider à identifier un groupe à haut risque, parmi les sujets présentant des polypes colo-rectaux. 15 % de ces sujets ont des taux d'A.C.E. > 2,5 ng/ml (méthode d'Hansen) et la moitié de ce groupe présentait à l'histologie, des signes de malignité ou des états pré-cancéreux (fort pourcentage de tumeurs villeuses).

b) Dosage d'A.C.E. dans d'autres fluides de l'organisme

Avec certains types de cancers, l'intérêt du dosage d'A.C.E. grandit lorsqu'il est pratiqué ailleurs que dans le sang.

Nous en donnerons ici quelques exemples :

1) D'après Laurence (40)

- 46,5 % des cancers vésicaux au stade T1 s'accompagnent d'une élévation des taux d'A.C.E. urinaire. La fiabilité de ce type de dosage est meilleure que celle du dosage d'A.C.E. dans le sang, à condition toutefois que le malade ne présente pas d'infection urinaire (laquelle s'accompagne aussi d'une élévation du taux d'A.C.E. urinaire).

- Le dosage d'A.C.E. dans les urines pourrait être utile au dépistage de masse des cancers vésicaux, dans une population à haut risque (par exemple, les sujets travaillant dans certaines industries chimiques).

2) D'après Blair et Goldenberg (4)

Ces auteurs ont dosé l'A.C.E. dans le liquide d'aspiration bronchique ; ils ont obtenu les résultats suivants :

- 52 % des cancers bronchiques s'accompagnent de taux d'A.C.E. supérieurs à 300 ng/ml.

- 75 % des affections broncho-pulmonaires bénignes s'accompagnent de taux inférieurs à 300 ng/ml. Dans cette étude, ce type de dosage d'A.C.E., s'est révélé être d'un réel intérêt diagnostique.

3) D'après Krebs et Julien (37)

Ces auteurs ont dosé l'A.C.E. dans le suc pancréatique. Le taux d'A.C.E. est en moyenne de : 460 ng/ml en cas de cancer du pancréas et de 52,5 ng/ml en cas de pancréatite chronique. Ce type de dosage a pu orienter certains diagnostics difficiles à établir.

7 - 2 : APPORTS

$\left\{ \begin{array}{l} \text{A l'évaluation du pronostic} \\ \text{A l'évaluation de l'efficacité} \\ \text{du traitement et à la surveillance} \end{array} \right\}$	<u>de cancers</u>
--	-------------------

a) Evaluation du pronostic

- D'une façon générale, l'incidence et l'importance de l'élévation du taux d'A.C.E. croissent avec l'extension tumorale loin du site d'origine.

- CHU rapporte dans une étude que plus le taux d'A.C.E. sanguin était élevé, avant tout traitement, chez des sujets présentant un cancer, plus l'évolution était défavorable (11).

- Ce type de corrélation est satisfaisant notamment avec les cancers du sein (29,49), du poumon, du rein et de l'appareil génital chez la femme (33)

- Par contre, la corrélation entre dosages d'A.C.E. sanguins et évolution de cancers de l'oesophage et de la prostate semble assez mauvaise. (10, 18, 28).

b) Evaluation de l'efficacité du traitement

- Une augmentation durable, une stagnation ou une décroissance incomplète des taux d'A.C.E. après et/ou sous traitement, traduisent souvent

l'existence d'une tumeur résiduelle et/ou de métastases.

- Ceci a été montré pour une grande variété de cancers, parmi lesquels nous citerons les cancers coliques (36), mammaires (59), bronchiques (3), génitaux chez la femme (33) et les neuroblastomes (64).

c) Surveillance de l'évolution

Une courbe ascendante des taux d'A.C.E. peut signaler une récurrence locale et/ou l'apparition de métastases. Dans certains cas, cette augmentation des taux précède de quelques semaines à plusieurs mois les autres manifestations de la récurrence et/ou des métastases (41, 69).

EN CONCLUSION

LES DOSAGES D'A.C.E. DANS LE SANG :

- sont d'un grand intérêt pour l'évaluation du pronostic, de l'efficacité du traitement et pour la surveillance de l'évolution des cancers.

- leur intérêt, pour le dépistage et le diagnostic précoce, est plus limité et ne concerne que certains types de cancers.

CERTAINS CANCERS SONT EN CONTACT AVEC D'AUTRES FLUIDES DE L'ORGANISME

- Des dosages d'A.C.E. ont alors pu être pratiqués dans ces fluides et ont fourni bien souvent des informations meilleures que celles apportées par les dosages d'A.C.E. dans le sang.

CHAPITRE II

ETUDE DU DOSAGE D'A.C.E. DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

(L.C.R.)

- Nous rapporterons ici une étude réalisée au Centre Léon Bérard de LYON.

1 - OBJET DE L'ÉTUDE

- Plusieurs auteurs ont étudié l'intérêt du dosage d'A.C.E. sanguin, chez des sujets présentant une affection maligne du système nerveux central. (14, 64, 66).

- Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de travail consacré au dosage d'A.C.E. dans le L.C.R.

- Les tumeurs cérébrales (primitives et secondaires) peuvent-elles être associées à une élévation du taux d'A.C.E. dans le L.C.R. ?

- Les résultats de ces dosages peuvent-ils être corrélés avec ceux des dosages d'A.C.E. sanguin et de l'examen cytologique du L.C.R. ?

- Quel est l'intérêt pratique des dosages d'A.C.E. dans le L.C.R. pour des sujets présentant une tumeur cérébrale ?

Telles sont les questions qui se sont posées à nous et auxquelles cette étude tente d'apporter de premiers éléments de réponse.

-oo0oo-

2 -

MÉTHODES UTILISÉES

2 - 1 : LES DOSAGES D'A.C.E. DANS LE SANG ET DANS LE L.C.R.

- ont été réalisés dans le service du Professeur Lahnèche.
- selon la technique décrite par Mériadec et collaborateurs (titrage radio-immunologique, avec double anticorps)(50).
- en utilisant la trousse commercialisée par le commissariat à l'énergie atomique.

2 - 2 : L'EXAMEN CYTOLOGIQUE DU L.C.R.

était fait systématiquement après filtration sur millipore et coloration de papanicolaou dans le laboratoire de Mme Faucon.

2 - 3 : LES PATIENTS ont été soumis à des examens cliniques et aux investigations para-cliniques habituelles (dont : fond d'oeil, E.E.G., scintigraphie cérébrale ainsi que tomodensitomètre pour certains sujets.

-oo0oo-

3 -

RÉPARTITION DES PATIENTS

- Notre expérience repose sur l'examen de 134 patients, répartis en 2 séries :

3 - 1 : SERIE TEMOIN

- Elle comprend 14 patients adultes, hospitalisés dans le service du Pr. Garde.
- La plupart étaient atteints (ou suspects) de méningite.
- Il n'a été décelé de pathologie tumorale chez aucun de ces 14 patients.
- Il a été pratiqué, chez chacun d'entre eux, un dosage d'A.C.E. dans le sang et un dosage d'A.C.E. dans le L.C.R. (prise de sang et ponction lombaire simultanées).

3 - 2 : NOTRE SERIE DE MALADES

- Comprend 120 sujets (enfants et adultes) chez lesquels un ou plusieurs dosages d'A.C.E. dans le L.C.R. ont été réalisés.
- Les prélèvements de L.C.R. ont tous été effectués par ponction lombaire (P.L.).
- Ces dosages ont été réalisés selon 3 types d'indication :
 - a) Suspicion clinique de tumeur cérébrale.
 - b) Surveillance de tumeur cérébrale connue
 - c) Etude systématique chez des malades présentant une affection maligne diffuse (leucémie aigue lymphoblastique, lymphome malin).
- Nous avons réparti notre série de malades en 2 groupes :
 - a) 48 malades ayant une tumeur cérébrale primitive.
 - b) 72 malades ayant une affection maligne primitive non cérébrale, et qui ont eu une P.L. pour l'une des raisons citées plus haut.

Les tableaux 6 et 7, montrent la répartition de ces affections malignes, en fonction de leur histologie et de leur localisation.

TABEAU 6 : REPARTITION DES TUMEURS CEREBRALES PRIMITIVES

HISTOLOGIE		NOMBRE DE CAS
CONNUE	Médulloblastome	20
	Rétinoblastome	4
	Glioblastome	3
	Gliome	2
	Astrocytome	2
	Sarcome	2
	Lymphome non hodgkinien	2
	Ependymome	1
INCONNUE	Tronc cérébral	10
	Thalamus	1
	Temporal	1
TOTAL		48

Au vu des tableaux 6 et 7, on remarque la forte proportion de médulloblastomes et de tumeurs du tronc cérébral, ainsi que d'adénocarcinomes, (34 cas sur 72 dans le tableau 7), mammaires pour la plupart.

4 -

RESULTATS POUR LA SÉRIE TÉMOIN

4 - 1 : TAUX D'A.C.E.

Le tableau 8, montre les résultats des dosages d'A.C.E. dans le sang et dans le L.C.R., pratiqués chez ces 14 patients.

TABLEAU 8 : TAUX D'A.C.E. DANS LA SERIE TEMOIN

NUMERO DU TEMOIN	A.C.E. (sang) en ng/ml	A.C.E. (L.C.R.) en ng/ml
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	16	0
5	0	0
6	0	0
7	10	0
8	0	0
9	16	0
10	0	0
11	12	0
12	0	0
13	inférieur à 5	0
14	0	0

Dans la série témoin :

- * Les taux d'A.C.E. sanguin sont compris entre 0 et 16 ng/ml.
- * Les taux d'A.C.E. dans le L.C.R. sont tous nuls.

4 - 2 : NOUS AVONS CONSIDERE

comme normale l'absence d'A.C.E. dans le L.C.R. et comme pathologique la présence d'A.C.E. dans le L.C.R.. Par ailleurs, les résultats obtenus dans la série témoin s'accordent avec l'habitude que nous avons de considérer comme

pathologiques, les taux d'A.C.E. sanguin égaux ou supérieurs à 20 ng/ml.

-oo0oo-

5 -

RÉSULTATS, POUR LA SÉRIE DE MALADES
ATTEINTS OU SUSPECTS DE TUMEUR
CÉRÉBRALE

5 - 1 : TAUX D'A.C.E. DANS LE L.C.R.

Ils étaient compris entre 0 et 3600 ng/ml, mais, pour la plupart inférieurs à 100 ng/ml.

Dans l'exposé des résultats, nous utiliserons la terminologie suivante :

Nous appellerons : "A.C.E. négatifs (θ)", les taux nuls d'A.C.E. dans le L.C.R. et

"A.C.E. positifs ($\oplus$)" les taux détectables d'A.C.E. dans le L.C.R.

a) TABLEAU 9 : RESULTATS GLOBAUX DES DOSAGES D'A.C.E. DANS LE L.C.R. CHEZ 120 MALADES ATTEINTS OU SUSPECTS D'AFFECTION MALIGNE CEREBRALE

	POURCENTAGE DE CAS AVEC A.C.E. θ	POURCENTAGE DE CAS AVEC A.C.E. $\oplus$
Tumeurs primitives cérébrales (48 cas)	52	48
Affections malignes primitives non- cérébrales (72 cas)	55,5	44,5
Total (120 cas)	54 %	46 %

b) TABLEAU 9 bis : REPARTITION DES A.C.E. $\oplus$ ET A.C.E. $\ominus$ POUR LES TUMEURS PRIMITIVES CEREBRALES

HISTOLOGIE	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. $\ominus$	NOMBRE DE CAS A.C.E. $\oplus$
Médulloblastome	8	12
Rétinoblastome	3	1
Glioblastome	2	1
Gliome	1	1
Astrocytome		2
Sarcome	1	1
Lymphome non hodgk.	1	1
Ependymome		1
Histologie inconnue	9	3
Nombre total de cas : 48	Total d'A.C.E. $\ominus$: 25	Total d'A.C.E. $\oplus$: 23

On note { que 60 % des médulloblastomes ont un A.C.E. $\oplus$
et que 70 % des tumeurs d'histologie inconnue (tumeurs du tronc
cérébral, en grande majorité), ont un A.C.E. $\ominus$.

c) TABLEAU 9 ter : REPARTITION DES A.C.E. $\oplus$ et A.C.E. $\ominus$ POUR LES AFFECTIONS MALIGNES PRIMITIVES NON CEREBRALES

HISTOLOGIE ET LOCALISATION	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. $\ominus$	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. $\oplus$
Sein	15	15
Lymphome non hogk.	4	4
Hodgkin	1	
L.A.L.	2	5
Mélanome	4	1
ORL	3	2

(suite du tableau 9 ter)

HISTOLOGIE ET LOCALISATION	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. $\ominus$	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. $\oplus$
Sarcome	2	1
Séminome testicul.	2	
Dysembryome testicul.		1
Ovaires	1	1
Thyroïde	1	
Poumon	1	
Néphroblastome		1
Hépatoblastome	1	
Malin d'origine inconnue	3	1
Nombre total de cas : 72	Total d'A.C.E. $\ominus$: 40	Total d'A.C.E. $\oplus$: 32

5 - 2 : COMPARAISON ENTRE LE TAUX D'A.C.E. DANS LE L.C.R. ET LES AUTRES DONNEES CLINIQUES ET PARACLIQUES

Selon les malades, les dosages d'A.C.E. dans le L.C.R. ont été pratiqués avant, pendant et/ou après traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

Aussi, au moment où ces dosages étaient pratiqués, les malades pouvaient se trouver dans l'une des 3 situations suivantes (que nous avons appréciées d'après des critères cliniques et paracliniques)

- * Malades ayant une lésion cérébrales évolutive.
- * Malades ayant une lésion cérébrale non évolutive ou apparemment guérie.
- * Malades sans évidence de lésion cérébrale.

a) Terminologie utilisée

• Les malades ayant une lésion cérébrale évolutive étaient considérés comme :

" CLINIQUEMENT POSITIFS "

(dans les cas où l'examen cytologique du L.C.R. était le seul examen positif, les patients étaient considérés comme cliniquement positifs).

Les autres malades étaient considérés comme :

"CLINIQUEMENT NEGATIFS "

En comparant les résultats du dosage d'A.C.E. dans le L.C.R., d'une part, et les résultats du reste du bilan, d'autre part, les malades pouvaient être répartis selon 2 modèles

1) Existence d'une corrélation :

- { → soit malades avec A.C.E. $\oplus$ et clinique $\oplus$
- { → soit malades avec A.C.E. $\ominus$ et clinique $\ominus$

2) Dissociation initiale (au moment de la P.L.)

- { → soit malades avec A.C.E. $\oplus$ et clinique $\ominus$
- { → soit malades avec A.C.E. $\ominus$ et clinique $\oplus$

b) Le tableau 10 présente les résultats d'ensemble de cette comparaison

TABEAU 10 : COMPARAISON ENTRE LE TAUX D'A.C.E. DANS LE L.C.R. ET LE RESTE
DU BILAN - RESULTATS GLOBAUX

	NOMBRE DE CAS A.C.E. $\oplus$	NOMBRE DE CAS A.C.E. $\ominus$	TOTAL
Nombre de cas clinique $\oplus$	26	24	50
Nombre de cas clinique $\ominus$	29	41	70
TOTAL	55	65	↓ 120 cas

Pour l'ensemble de la série, il existe une corrélation dans 55,8 % des cas (67 cas sur 120).

Très approximativement, les cas où il existe une corrélation se répartissent en un peu plus d'1/3 avec A.C.E. $\oplus$ et un peu moins de 2/3 avec A.C.E. $\ominus$.

Il est intéressant d'étudier les cas de corrélation, de façon plus détaillée.

c) Tout d'abord en fonction du type d'affections malignes, primitives
cérébrales ou non cérébrales

Il existe une nette différence entre les Deux groupes :

- {

* 43,7 %

de corrélation, pour les tumeurs primitives cérébrales

(21 cas sur 48).
- * 63,9 %

de corrélation, pour les affections malignes primitives non

cérébrales comme le montrent les tableaux 11 et 11 bis.

TABEAU 11 : COMPARAISON ENTRE LE TAUX D'A.C.E. (L.C.R.) ET LE RESTE DU BILAN
POUR LES TUMEURS PRIMITIVES CEREBRALES

	NOMBRE DE CAS A.C.E. ⊕	NOMBRE DE CAS A.C.E. ⊖	TOTAL
Nombre de cas clinique ⊕	7	11	18
Nombre de cas clinique ⊖	16	14	30
TOTAL	23	25	48

TABEAU 11 bis : COMPARAISON ENTRE LE TAUX D'A.C.E. (L.C.R.) ET LE RESTE DU
BILAN, POUR LES AFFECTIONS MALIGNES PRIMITIVES NON CEREBRALES

	NOMBRE DE CAS A.C.E. ⊕	NOMBRE DE CAS A.C.E. ⊖	TOTAL
Nombre de cas clinique ⊕	19	13	32
Nombre de cas clinique ⊖	13	27	40
TOTAL	32	40	72

d) Etude des cas de corrélation, en fonction de l'histologie et
de la localisation des affections malignes

Les résultats sont donnés par les tableaux 12 et 12 bis.

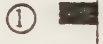
TABEAU 12 : CAS DE CORRELATION ET DE DISSOCIATION INITIALE, POUR LES TUMEURS PRIMITIVES CERVEBRALES

Légende : en {  : cas de corrélation
 (x) : nombre de cas de corrélation
 en {  : cas de dissociation initiale
 y : nombre de cas de dissociation initiale

HISTOLOGIE	A.C.E. ①	A.C.E. ②
Médulloblastome	3   	
Périmélocystome	(5) 1  (2)  (2) 10	
Glioblastome	1  (1) 	
Gliome	1  1	
Astrocytome		(1)  1
Sarcome	1  (1) 1	
Lymphome non hodgkinien	(1)  1	
Ependymome		 1
Histologie inconnue	4  (5)  (2) 1	
TOTAL	Corrélation avec A.C.E. ① : 14 cas Dissociation avec A.C.E. ① : 11 cas	Corrélation avec A.C.E. ② : 7 cas Dissociation avec A.C.E. ② : 16 cas

TABEAU 12 Bis : CAS DE CORRELATION ET DE DISSOCIATION INITIALE, POUR LES AFFECTIONS MALIGNES PRIMITIVES NON CEREBRALES

Légende : idem. au tableau 12

HISTOLOGIE ET LOCALISATION	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. $\oplus$	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. $\oplus$
Sein		
Lymphome non hodgk		
Hodgkin		
L.A.L.		
Mélanome		
O.R.L.		
Sarcome		
Seminome testicul.		
Dysembryome Testicul.		
Ovaires		
Thyroïde		
Poumon		
Néphroblastome		
Hépatoblastome		
Malin d'origine inconnue		
NOMBRE TOTAL DE CAS : 72 cas	Corrélation avec A.C.E. $\oplus$: 27 cas Dissociation avec A.C.E. $\oplus$: 13 cas	Corrélation avec A.C.E. $\oplus$: 19 cas Dissociation avec A.C.E. $\oplus$: 13 cas

On note le médiocre pourcentage de corrélation pour les médulloblastomes (35 %) et pour les L.A.L. (28,6 %) : il existe, pour ce type d'affections beaucoup de cas de dissociation avec A.C.E. $\oplus$.

Par contre, il existe une corrélation dans tous les cas de lymphome malin.

5 - 3 : RESULTATS DE DOSAGES ITERATIFS D'A.C.E. DANS LE L.C.R., AVEC SURVEILLANCE DES MALADES

a) Evolution des cas de dissociation initiale avec A.C.E. ⊕

La surveillance de ce groupe de malades a permis de distinguer 2 types d'évolution :

* Ceux, qui, 6 mois après le premier dosage d'A.C.E. positif dissocié, sont restés cliniquement négatifs. Le dosage d'A.C.E. initial était alors considéré comme un " *faux élément* ".

* Ceux qui, dans le même laps de temps, ont présenté soit une reprise évolutive d'une tumeur cérébrale déjà connue, soit ont fait la preuve d'une tumeur cérébrale, non connue au moment de la ponction lombaire initiale.

Le dosage d'A.C.E. initial était alors considéré comme *PRECURSEUR*, par rapport aux autres manifestations cliniques et paracliniques de la tumeur, apparues après lui.

Dans notre série, il y avait 29 cas de dissociation initiale avec A.C.E. ⊕.

Après un délai de surveillance de 6 mois, ces 29 cas se répartissent en 6 précurseurs et 23 faux éléments. (tableau 13)

TABLEAU 13 : EVOLUTION DES CAS DE DISSOCIATION, AVEC A.C.E. ⊕

TYPE D'AFFECTION MALIGNNE		NOMBRE INITIAL D'A.C.E. ⊕ DISSOCIES	NOMBRE DE PRECURSEURS	NOMBRE DE FAUX ELEMENTS
primitif cérébral	sur 48 cas	16	2	14
primitif non céré	sur 72 cas	13	4	9
TOTAL	sur 120 cas	29	6	23

Lorsque le dosage d'A.C.E. (L.C.R.) a été le premier signe d'une métas-tase cérébrale ou d'une reprise évolutive au niveau cérébral, les autres manifestations cliniques et paracliniques sont apparues après un délai de 3 semaines à 6 mois selon les malades. (tableau 13 bis).

HISTOLOGIE DE LA TUMEUR PRIMITIVE	DELAI D'APPARITION DES AUTRES MANIFESTATIONS
Gliome, grade III → Médullablastome →	1 mois } reprise 6 mois } évolutive
Adéno carcinome du sein → Adéno carcinome du sein → Adéno carcinome de l'ethmoïde → Mélanome →	3 semaines } 1 mois } métastase 1 mois } cérébrale 2 mois }

Quelques observations de cas avec dosage précurseur d'A.C.E. dans le L.C.R.

MME S... 60 ans

- Mastectomie gauche en 1971, pour adénocarcinome mammaire.
- En JUIN 1977, apparition d'une hémiparésie droite. Le bilan pratiqué ne met pas en évidence de tumeur cérébrale et l'hémiparésie a regrésse partiellement dans le courant du mois.
- Début OCTOBRE 1977, vertiges et vomissements passagers. Le bilan clinique n'apporte pas d'éléments formels en faveur de l'existence d'une métastase cérébrale, exception faite du dosage d'A.C.E. dans le L.C.R.. Le taux est égal à 15 ng/ml (alors que l'A.C.E. sanguin est normal)
- Mi OCTOBRE 1977, aggravation de l'hémiparésie droite et aphasie. La cobaltothérapie apporte une amélioration sur le plan moteur.
- Le 21 OCTOBRE, la cartographie cérébrale met en évidence des métastases cérébrales multiples.
- NOVEMBRE 1977, Nécrose myocardique et décès.

MR. B.... 35 ans

- En 1974, exérèse d'un naevocarcinome de l'épaule droite.
- Début 1977, diagnostic de tumeur pulmonaire, que l'histologie identifie comme une métastase de mélanome malin.
- Instauration d'un traitement avec ONCOVIN et DTIC.
- MAI 1977, apparition brutale de céphalées avec désorientation tempéro-

spatiale. Le fond de l'oeil était normal, de même que la scintigraphie, l'artériographie et à la . PL, le liquide était hémorragique ; l'A.C.E. a été dosé dans le L.C.R. et son taux était inférieur à 5 ng/ml (l'A.C.E. sanguin était nul).

- Fin MAI, amélioration des troubles psychiques.
- JUILLET 1977, la scintigraphie, met en évidence un foyer temporal droit, alors que les troubles psychiques s'aggravent à nouveau.
- AOÛT 1977 , engagement et décès.

MR. LE C... 63 ans

- MAI 1977, exérèse partielle d'un gliome de grade III pariéto occipital gauche et radiothérapie.
- JUIN 1977, amélioration du point de vue du langage et de la mémoire, sous chimiothérapie (ADRIA + VM 26 + CCNU).
- SEPTEMBRE 1977, du point de vue clinique, le malade est stabilisé depuis JUIN, la cytologie du L.C.R. est négative, mais l'A.C.E. (L.C.R.) est à 25 ng/ml et l'A.C.E. sanguin est normal.
- OCTOBRE 1977, le malade est toujours sous même traitement et il apparaît des troubles de conscience, des troubles sphinctériens avec Basinski bilatéral.
- NOVEMBRE 1977, il sort à la demande de la famille dans un état très critique.

b) Variation des taux d'A.C.E. dans le L.C.R. sous traitement

Dans un certain nombre de cas, où il se posait le problème de l'appréciation de l'efficacité du traitement, il a été possible de pratiquer des dosages itératifs d'A.C.E. dans le L.C.R.

Nous rendrons compte ici de quelques observations dans lesquelles l'évolution des taux d'A.C.E. dans le L.C.R. a pu être corrélée avec l'évolution clinique de malades sous traitement.

MR. B....

- En AVRIL 1971 , exérèse incomplète d'un astrocytome.
- En OCTOBRE 1976, récurrence avec hémiparésie et crises Bravais-Jacksoniennes. Une chimiothérapie est alors instaurée.
- en MARS 1977, alors qu'il existe une amélioration clinique sous traitement, le taux d'A.C.E. dans le L.C.R. est égal à 7 ng/ml.

- En MAI 1977, alors que Mr. B. est considéré comme "*cliniquement stabilisé*", le taux d'A.C.E. dans le L.C.R. est nul.
- JUILLET 1977 , arrêt de la chimiothérapie.
- OCTOBRE 1977 , toujours stabilisé cliniquement.

Enfant G

Enucléation pour rétinoblastome en JUIN 1976.

- En OCTOBRE 1976, alors qu'il existe une récurrence, une radiothérapie et une chimiothérapie (CCNU + VM 26) sont instaurées.
- Les taux d'A.C.E. dans le L.C.R. avant, puis après réduction tumorale, subissent une décroissance sous ce traitement
- En AOÛT, puis en NOVEMBRE 1977 où l'enfant a été revu, il était considéré comme cliniquement stabilisé.

Enfant F

- En OCTOBRE 1976, exérèse jugée complète d'un médulloblastome.
- Le 22 NOVEMBRE 1976, le taux d'A.C.E. dans le L.C.R. est égal à 26 ng/ml et une radiothérapie est entreprise.
- Après ce traitement d'un mois, et alors qu'une amélioration clinique est obtenue, le taux d'A.C.E. dans le L.C.R. est trouvé inférieur à 5 ng/ml.

Mme A

- En 1973, mastectomie G et radiothérapie pour adénocarcinome.
- En AVRIL 1976, sont découvertes des métastases pulmonaires et une chimiothérapie (C.M.F.) est instaurée.
- En MAI 1976, le diagnostic de métastase cérébrale est établi et le taux d'A.C.E. dans le L.C.R. est égal à 300 ng/ml.
- Un traitement avec CCNU + VM 26 + MTX (IR) est suivi d'une amélioration clinique et le taux d'A.C.E. (L.C.R.) est alors égal à 137 ng/ml, à la fin MAI 1976.
- Puis lors d'une reprise évolutive de cette métastase cérébrale 2 mois plus tard, le taux d'A.C.E. (L.C.R.) augmente et atteint 200 ng/ml

Mme M....

- En AOÛT 1973, mastectomie par adénocarcinome.
- En SEPTEMBRE 1976, sont découverts des métastases pulmonaires et l'on débute un traitement associant cures de CMF et Tamoxifène.

- En MARS-AVRIL 1977, apparition d'une métastase cérébrale. Les taux d'A.C.E. dans le L.C.R. sont égaux successivement à 7 puis à 14 ng/ml.

- Une cobaltothérapie + MTX (IR) entraînent ensuite une amélioration clinique et le taux d'A.C.E. dans le L.C.R. est revenu à la normale (0ng/ml) en MAI 1977

5 - 4 : RESULTATS DE DOSAGES SIMULTANES D'A.C.E. DANS LE SANG ET DANS LE L.C.R.

Dans 30 cas de dosages simultanés, nous avons cherché à savoir s'il existait une corrélation entre taux d'A.C.E. dans le sang et dans le L.C.R.

Le tableau 14 montre les taux trouvés lors de ces dosages ; les cas de contamination sanguine au moment de la P.L. sont également indiqués, lorsque le taux sanguin est supérieur à un taux détectable d'A.C.E. dans le L.C.R.

TABEAU 14 : RESULTATS DE DOSAGES SIMULTANES D'A.C.E. DANS LE SANG ET DANS LE L.C.R.

	TAUX D'A.C.E. DANS LE L.C.R. (en ng/ml)	TAUX D'A.C.E. DANS LE SANG (en ng/ml)
A.C.E. (L.C.R.) égal à l'A.C.E. (sang)	Dans 8 cas, les taux d'A.C.E. dans le sang et dans le L.C.R. étaient identiques et égaux à 0 ng/ml	
A.C.E. (L.C.R.) supérieur à l'A.C.E. (sang)	7 9 14 15 18 20 25 220	< 5 < 5 < 5 0 0 5 0 69
A.C.E. (L.C.R.) inférieur à l'A.C.E. (sang)	0 0 0 0 0 0	< 5 < 5 < 5 < 5 11 18

	TAUX D'A.C.E. DANS LE L.C.R. (en ng/ml)	TAUX D'A.C.E. DANS LE SANG (en ng/ml)
A.C.E. (L.C.R.) inférieur à l'A.C.E.	0	54
	0	56
	0	132
	0	970
	> 5 *	10
	> 5	54
	6	11
	10	12

Contamination sanguine, au moment de la P.L.

Sur les 30 cas rapportés ,

- Dans 8 cas, les taux d'A.C.E. dans le L.C.R. et dans le sang sont nuls tous les deux.

- Dans 8 cas, le taux dans le L.C.R. est supérieur à celui du sang.

- Dans 14 cas, le taux dans le L.C.R. est inférieur à celui du sang.

On note que dans un des 4 cas où le taux d'A.C.E. dans le sang était supérieur à un taux non nul d'A.C.E. dans le L.C.R., il y a eu contamination sanguine, lors de la PL

5 - 5 : ASSOCIATION DU DOSAGE D'A.C.E. DANS LE L.C.R. ET DE L'EXAMEN CYTOLOGIQUE DU L.C.R.

Nous avons pris ici en considération les sujets pour lesquels le diagnostic de tumeur cérébrale évolutive était établi (50 sujets) qu'il s'agisse d'une tumeur primitive ou de métastases d'une affection maligne primitive non cérébrale.

Terminologie utilisée : Nous parlerons de *CYTO +* et de *CYTO -*, respectivement pour la présence et l'absence de cellules néoplasiques dans le L.C.R.

Sur le Tableau 15 figurent les résultats des 2 examens simultanés dans le L.C.R. pour les TUMEURS PRIMITIVES CEREBRALES.

TABLEAU 15 : RESULTATS DU DOSAGE D'A.C.E. (LCR) ET DE LA CYTOLOGIE DU LCR, DANS
19 CAS D'AFFECTIONS MALIGNES PRIMITIVES CEREBRALES

	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. ⊕	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. ⊖	TOTAL
Nombre de cas avec CYTO ⊕	1	2	3
Nombre de cas avec CYTO ⊖	7	9	16
TOTAL	8	11	→ 19

Sur le Tableau 15 bis, figurent les résultats des 2 examens simultanés dans le L.C.R. pour les AFFECTIONS MALIGNES PRIMITIVES NON CEREBRALES

TABLEAU 15 bis : RESULTATS DU DOSAGE D'A.C.E. (LCR) ET DE LA CYTOLOGIE DU LCR, DANS
31 CAS D'AFFECTIONS MALIGNES PRIMITIVES NON CEREBRALES

	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. ⊕	NOMBRE DE CAS AVEC A.C.E. ⊖	TOTAL
Nombre de cas avec CYTO ⊕	9	0	9
Nombre de cas avec CYTO ⊖	9	13	22
TOTAL	18	13	→ 31

L'examen cytologique est donc positif dans 15,8 % des cas (3 cas/19) lorsqu'il s'agit d'une tumeur cérébrale primitive (1 médulloblastome et 2 tumeurs du tronc cérébral) et dans 29 % des cas (9 cas/31), lorsqu'il s'agit d'une métastase cérébrale. (Les affections malignes primitives étaient dans ces cas : 6 adénocarcinomes du sein, 2 lymphomes non hodgkiniens et 1 tumeur d'histologie inconnue).

Lorsque la cytologie du L.C.R. était Négative, le taux d'A.C.E. dans le L.C.R. était positif dans 7 cas sur 16 de tumeur cérébrale primitive et dans 9 cas sur 22 de métastase cérébrale, soit au total dans 16 cas sur 38.

-ooOoo-

CHAPITRE III

DISCUSSION

1 -

DISCUSSION SUR LA NATURE DE L'A.C.E.

Lorsque l'on parle d'A.C.E., encore faut-il préciser :
 s'agit-il " d'A.C.E. " du tube digestif, comme cela avait été initialement décrit par Gold et Freedman, ou bien s'agit-il " d'A.C.E. " d'une autre provenance ?
 s'agit-il des mêmes substances ?

Comme nous l'avons rapporté précédemment, de nombreuses études suggèrent que ce que l'on appelle d'un terme général A.C.E., est en fait hétérogène ; la discussion peut porter, à notre avis, sur 2 types de problèmes :

- 1) Celui des antigènes ayant une réaction croisée immunologique avec l'A.C.E..
- 2) Celui d'une éventuelle spécificité tissulaire de l'A.C.E.

I - ANTIGENES AYANT UNE REACTION CROISEE IMMUNOLOGIQUE AVEC L'A.C.E.:

1) l'A.C.E. contient probablement un ou plusieurs déterminants antigéniques de groupes sanguins, puisqu'il existe des réactions croisées avec les substances A, H, Le^a, Le^b, (d'après Laurence et Burtin) (43,8).

- En pratique, on peut considérer comme négligeable le risque d'erreur lié à ces réactions croisées, et ce, pour deux raisons :

- Tout d'abord, le % de réaction croisée due à ces substances est de l'ordre de 10^{-3} seulement.
- D'autre part, l'antisérum utilisé dans notre étude a été absorbé sur extraits de rate et de poumon humains normaux.

2) Mais il existe d'autres substances ayant des réactions croisées avec l'A.C.E. Ainsi, BURTIN (8) estime que l'A.C.E. fait partie d'une famille d'antigènes " voisins " et fait le point sur 3 d'entre eux.

NCA (non spécifique cross-reacting antigen)

NCA 2 (non spécifique cross-reacting antigen 2)

BGP 1 (biliary glyco-protein 1)

- En pratique, quelle importance cela a-t-il lorsqu'on dose l'A.C.E.?

• Le pourcentage de réaction croisée dû au NCA est faible (de l'ordre de 10^{-2}).

• On peut absorber préalablement l'antisérum anti-A.C.E. sur NCA et NCA 2 pour faire disparaître les réactions croisées dues à ces deux substances : Que l'on fasse ou non cette absorption préalable, les taux d'A.C.E. trouvés diffèrent peu.

• Au total, on peut donc, dans les dosages d'A.C.E., considérer comme peu importante la part d'erreur liée aux NCA et NCA 2.

Néanmoins, en toute rigueur, il est quand même préférable d'utiliser un antisérum spécifique de l'A.C.E. et de pratiquer ces absorptions préalables.

II - PROBLEME D'UNE EVENTUELLE SPECIFICITE TISSULAIRE DE L'A.C.E.

- Plusieurs études soulèvent le problème d'une spécificité tissulaire de l'A.C.E. ; nous en citerons quelques unes.

EDGINTON (21) utilise un isomère d'A.C.E. extrait de cancer colique qu'il appelle " A.C.E. - S "; il estime que l'A.C.E.-S est spécifique des cancers gastro-intestinaux, mais BURTIN, utilisant l'A.C.E.-S n'a pas confirmé ces résultats.

LAURENCE (40) dosant un A.C.E. dans les urines de malades présentant un cancer vésical, pense qu'il pourrait être différent de l'A.C.E. colique.

MAC SWEEN (45) constate de grandes différences de concentration d'A.C.E. entre des tissus cancéreux coliques, gastriques et mammaires.

Rappelons que l'A.C.E. standard, utilisé dans les techniques habituelles de dosage, provient de métastases hépatiques de cancer colique. Si l'hypothèse d'A.C.E. spécifique de tissu est juste, on devrait par exemple, avec une malade atteinte de cancer du sein, utiliser un A.C.E. standard provenant de cancer du sein ou de ses métastases. Mais, jusqu'à présent, rien de très concluant n'a été montré en faveur de cette hypothèse et la question reste très controversée.

2 -

DISCUSSION DE LA MÉTHODE UTILISÉE DANS NOTRE
ÉTUDE

Nous nous proposons d'examiner ici les différentes causes d'erreur liées à la méthode de dosage (nous ne reviendrons pas sur le problème des réactions croisées avec l'A.C.E., évoqué précédemment).

1) Contamination sanguine, au moment de la P.L.

Dans ce cas, l'on peut discuter le passage d'A.C.E. sanguin dans l'échantillon de L.C.R. que l'on a recueilli.

En pratique, ce risque de fausse interprétation nous semble négligeable :

- Si l'on confronte les résultats du dosage avec la simple observation de l'échantillon de L.C.R. et avec les données cytologiques.

- D'autre part, la discussion n'a lieu que lorsque le taux d'A.C.E. dans le sang est très élevé par rapport au taux dans le L.C.R.

2) Imprécision pour les taux faibles

En effet, les taux compris entre 1 et 5 ng/ml correspondent à une région de la courbe difficilement interprétable. Les résultats sont alors donnés comme " *inférieurs à 5 ng/ml* ".

En pratique, cette imprécision n'est guère préjudiciable. L'interprétation clinique ne se fonde pas sur des variations aussi minimes des taux.

3) Dilutions successives de l'échantillon

Lorsque le taux d'A.C.E. est supérieur à 320 ng/ml, il faut diluer l'échantillon avec une solution tampon (PH = 8,4).

Nous avons constaté, sans pouvoir l'expliquer pour l'instant que des dilutions successives ne fournissent pas toujours le même résultat final.

En pratique, il n'est tout de même pas fréquent de trouver des taux d'A.C.E. dans le L.C.R. supérieurs à 320 ng/ml.

4) Etalonnage de la courbe

Il a été fait en milieu "sérum ", riche en protéines.

Or, nos dosages sont pratiqués en milieu " L.C.R. ", pauvre en protéines ; cela a pu introduire une part d'erreur dans nos résultats et il faudra certainement établir des courbes étalons avec du L.C.R. normal.

5) Dosages sur L.C.R. total et sur filtrat de L.C.R.

Nous avons effectué des dosages simultanés pour un même malade, sur ces 2 types d'échantillon de L.C.R.

Nous avons parfois constaté des variations des taux d'A.C.E. par exemple, le taux pouvant être nul sur un type d'échantillon et élevé sur l'autre.

Il nous faudra étudier plus avant ces variations pour pouvoir les interpréter et choisir le meilleur type d'échantillon de L.C.R.

6) Comparaison de notre méthode de dosage avec d'autres méthodes

(N'ayant pas retrouvé dans la littérature d'autre étude concernant le dosage d'A.C.E. dans le L.C.R., nous comparerons ici les résultats des dosages dans le sang).

MERIADEC (50) dont nous utilisons la méthode, trouve une bonne corrélation des résultats entre méthodes avec double anticorps et méthode avec extraction préalable.

LAURENCE, trouve 72 % de résultats comparables entre les 2 types de méthodes.

Rappelons que les 2 méthodes avec extraction préalables, testées par ZAMCHECK et KUPCHICK (69) donnaient 85 % de résultats comparables (soit 491 sur 568 dosages).

3 -

DISCUSSION DES RÉSULTATS DE NOTRE ÉTUDE

I - DISCUSSION DES SEUILS DE NORMALITE CHOISIS

Pour les dosages d'A.C.E. dans le sang, nous considérons comme pathologiques les taux d'A.C.E. supérieurs ou égaux à 20 ng/ml.

Avec des méthodes du même type (double AC), d'autres auteurs obtiennent les résultats suivants :

TABLEAU 16 : TAUX D'A.C.E. SANGUIN CHEZ DES SUJETS SAINS

	SUJETS SAINS	TAUX NORMAL D'A.C.E. SANGUIN
MERIADEC	127	< 10 ng/ml
MAC SWEEN	98 % des sujets sains ont	entre 3 et 10 ng/ml
LAURENCE	60	< 12,5 ng/ml

- Notre seuil de normalité est donc plus élevé que ceux préconisés par ces auteurs.

- C'est qu'il faut s'entendre sur la notion de " *sujet sains* " : une population saine " *tout venant* " comprend des individus très âgés, très jeunes, des fumeurs, des éthyliques sans cirrhose patente. Tous ces facteurs sont connus pour élever le taux d'A.C.E. dans le sang.

- Ainsi, MARTIN (48) constate que 36 % des sujets alcooliques non cirrhotiques ont un taux d'A.C.E. supérieur à 10 ng/ml.

C'est pourquoi nous considérons qu'un seuil de normalité à 20 ng/ml est nécessaire, d'autant que certains facteurs peuvent être cumulés (par ex : sujet âgé, fumeur et alcoolique).

Pour les dosages d'A.C.E. dans le L.C.R., nous avons considéré, sur la base de notre série témoin, comme anormal, tout taux d'A.C.E. dans le L.C.R. non nul.

Mais, par la suite, nous avons constaté, un taux d'A.C.E. (LCR) non nul chez un malade indemne de cancer.

Il nous faut donc considérer avec prudence le seuil de normalité choisi dans le L.C.R.. Une étude portant sur un plus grand nombre de sujets témoins est nécessaire et il faudra notamment pratiquer un nombre suffisant de dosages chez des sujets jeunes, âgés, fumeurs et alcooliques.

II - INTERPRETATION DES RESULTATS

La première chose établie par cette étude, c'est que des affections malignes cérébrales, primitives et secondaires, peuvent être associées à un taux élevé d'A.C.E. dans le L.C.R.

En comparant les taux d'A.C.E. (LCR) au reste du bilan, nous avons rencontré 2 éventualités que nous allons maintenant discuter.

1) Existence d'une corrélation entre le dosage d'A.C.E. (LCR) et le reste du bilan

Il existe une corrélation dans 55 % des cas de notre série, avec grossièrement :

- 2/3 des cas " A.C.E. $\ominus$ et clinique $\ominus$ "
- et - 1/3 des cas " A.C.E. $\oplus$ et clinique $\oplus$ "

Lorsque l'A.C.E. est $\ominus$, ce résultat ne fait que confirmer le diagnostic établi par le reste du bilan, d'absence de tumeur cérébrale.

Lorsque l'A.C.E. est $\oplus$, ce dosage apporte un élément de plus au diagnostic de tumeur cérébrale. Cet élément est d'ordre quantitatif et le taux d'A.C.E. trouvé pourra servir de référence, lorsque l'on voudra apprécier, l'évolution ultérieure d'un malade donné.

2) Absence de corrélation entre le dosage d'A.C.E. et le reste du bilan

Nous discuterons successivement les 2 types d'absence de corrélation

a) Cas avec A.C.E. (LCR) $\ominus$ et clinique $\oplus$

Pourquoi certaines affections cérébrales malignes ne s'accompagnent-elles pas de la présence d'A.C.E. dans le L.C.R. ? Diverses hypothèses peuvent être envisagées.

■ L'existence d'affections cérébrales malignes non secrétantes

- Pour éclaircir cette question, nous rechercherons dans une étude ultérieure, l'A.C.E. dans des pièces tumorales d'exérèse, de biopsie et de nécropsie.

- Ce faisant, il sera également intéressant de comparer les concentrations d'A.C.E. dans les tissus tumoraux, en fonction de l'histologie et de localiser les cellules productrices d'A.C.E. par immunohistochimie.

■ La localisation des affections cérébrales malignes

- Les cytologistes estiment que, pour trouver des cellules tumorales exfoliées dans le L.C.R., il faut que la tumeur soit en contact avec le compartiment L.C.R.

- Peut-on raisonner de même pour la présence d'A.C.E. dans le L.C.R., alors qu'il s'agit là de molécules et non de cellules ? Nous ne pouvons répondre actuellement à cette question.

- Le niveau de prélèvement intervient peut-être aussi ; tous nos prélèvements ont été effectués par ponction lombaire. Il sera intéressant, lorsque cela sera possible, de comparer les taux d'A.C.E. d'échantillons recueillis par ponctions ventriculaire et lombaire.

b) Cas avec A.C.E. (LCR) ⊕ et clinique ⊖

- Ce sont les cas qui posent le plus de problèmes pour l'interprétation, mais ce sont aussi les cas les plus intéressants.

- Le clinicien se trouve devant 2 interprétations et éventuellement 2 conduites possibles.

Soit ce dosage ⊕ est précurseur, c'est le premier signe d'une tumeur cérébrale à un stade précoce, soit au contraire il s'agit d'un dosage dissocié et il n'existe aucune tumeur cérébrale.

Ce problème ne peut être posé qu'en termes de probabilité et nous avons constaté dans notre étude que plusieurs facteurs influencent cette probabilité.

■ L'âge des sujets

Nous avons comparé, en fonction de l'âge des sujets, la fréquence des cas avec A.C.E. ⊕ et clinique ⊖ (dissociation initiale)

TABEAU 17 : FREQUENCE DES A.C.E. ⊕ DISSOCIES, EN FONCTION DE L'AGE DES SUJETS

TRANCHES D'AGE	NOMBRE DE SUJETS	NOMBRE D'A.C.E. DISSOCIES	% D'A.C.E. ⊕ DISSOCIES
0 à 5 ans	19	7	36,8
5 à 10 ans	18	8	44,4
10 à 15 ans	12	5	41,7
15 ans et plus	71	10	14,1

- On remarque que les cas d'A.C.E. $\oplus$ dissociés sont beaucoup plus fréquents avant 15 ans.

- Il est intéressant de voir quelle a été l'évolution de ces cas, après surveillance de 6 mois et quelle a été la répartition en dosages précurseurs et dosages restants dissociés.

TABLEAU 17 bis : REPARTITION DES A.C.E. $\oplus$ DISSOCIES APRES 6 MOIS DE SURVEILLANCE

TRANCHES D'AGES	NOMBRE D'A.C.E. $\oplus$ INITIALEMENT DISSOCIES	APRES SURVEILLANCE DE 6 MOIS REPARTITION EN :	
		PRECURSEURS	RESTANT DISSOCIES
0 à 5 ans	7	0	7
5 à 10 ans	8	0	8
10 à 15 ans	5	1	4
15 ans et plus	10	5	5

En conclusion, on note qu'avant 15 ans, s'il y a plus souvent des dosages d'A.C.E. $\oplus$ dissociés, la plupart du temps, cela ne correspond pas à une tumeur cérébrale.

Par contre, à partir de 15 ans, les A.C.E. $\oplus$ dissociés sont plus rares et ils témoignent, une fois sur 2 de l'existence d'une tumeur cérébrale.

Pourquoi y a-t-il beaucoup plus souvent des A.C.E. $\oplus$ positifs dissociés avant 15 ans ?

On sait qu'il est relativement fréquent de rencontrer des taux d'A.C.E. élevés dans le PLASMA d'enfants sains (le taux normal adulte ne serait atteint que vers l'âge de 10-12 ans). Existe-t-il un phénomène semblable au niveau du L.C.R. ? Notre série témoin ne comportant que des sujets adultes, il apparaît nécessaire de refaire les dosages dans une série témoin comprenant des enfants pour répondre à cette question.

* Le type de la tumeur cérébrales suspectée : PRIMITIVE ou SECONDAIRE

D'après nos résultats, la fiabilité du dosage d'A.C.E., est plus forte lorsqu'il s'agit de tumeurs secondaires que de tumeurs primitives. (respectivement 63,9 % et 43,7 % de cas de corrélation)

+ Localisation et histologie des tumeurs primitives non cérébrales

- Certaines tumeurs donnent plus volontiers des métastases cérébrales. Par ordre de fréquence, citons les cancers pulmonaires, les mélanomes, les cancers digestifs, les cancers du sein.

- DEBONNEL (19 bis) a constaté par ailleurs que 7 métastases sur 8 au niveau du système nerveux central, sont découvertes uniquement à la nécropsie.

- Puisqu'un si grand nombre de ces métastases échappent au bilan habituel, un taux d'A.C.E. θ dissocié doit être considéré avec la plus grande attention.

Comment améliorer encore l'interprétation de ces dosages d'A.C.E. θ dissociés ? les deux autres facteurs pourraient être impliqués.

→ Un facteur iatrogène : par exemple une irradiation du système nerveux central (comme cela est fait pour les L.A.L.), peut entraîner une réaction inflammatoire méningée.

Ceci est à rapprocher de la constatation que des processus inflammatoires bénins sont capables d'éléver le taux d'A.C.E. dans le sang.

Il sera intéressant de comparer, chez des sujets soumis à une telle radiothérapie, les taux d'A.C.E dans le L.C.R. avant, pendant et après traitement.

→ Un facteur métabolique

L'A.C.E. est une grosse molécule de P.M. = 200 000.

Or, selon PLANIOL (54), la serum albumine marquée, de poids moléculaire bien inférieur (PM = 69 000) reste dans le compartiment sous arachnoïdien plus de 48 heures. Si la résorption de l'A.C.E. dans le sac méningé est encore plus lente, il pourrait persister de l'A.C.E. dans le L.C.R., alors même que l'affection causale a été stabilisée ou guérie par le traitement. (donc cliniquement θ)

Une première approche du métabolisme de l'A.C.E. dans le L.C.R. pourrait être faite chez l'animal, par injection d'A.C.E. humain marqué et dosages itératifs dans le sang et dans le L.C.R..

3 - Apport du dosage d'A.C.E. (LCR) à la surveillance et à l'évaluation de l'efficacité du traitement

Il ne nous a pas semblé exister de corrélation, d'un sujet à un autre, entre le taux d'A.C.E (LCR) et l'importance de la tumeur cérébrale (appréciée cliniquement)

Mais, chez un même sujet, les taux sont capables de varier en fonction de l'évolution de la tumeur cérébrale :

- diminuant lorsque le traitement est efficace et
- augmentant lors d'une récurrence locale ou
- lors de l'évolution d'une métastase.

Notre série ne comportait que peu de sujets ayant eu plusieurs dosages d'A.C.E. dans le L.C.R.; lorsque ces dosages itératifs ont pu être pratiqués, cela a pu être utile à la surveillance et à l'évaluation de l'efficacité du traitement.

La ponction lombaire étant un geste pénible pour les malades, il est certain que cela limite l'utilisation de ce type de dosage d'A.C.E. pour suivre l'évolution des malades.

4 - Dosages simultanés d'A.C.E. dans le sang et dans le L.C.R.

Un des problèmes posé est celui de l'éventuel passage d'A.C.E., du compartiment sanguin vers le compartiment LCR.

Au vu de nos résultats, il ne nous a pas semblé exister de corrélation entre les taux d'A.C.E. dans le sang et dans le LCR (dosages simultanés).

Certes, une molécule de la taille de l'A.C.E. ne devrait pas passer la barrière hémato-méningée normale.

Mais, on sait que la perméabilité de cette barrière peut varier, au cours de certaines pathologies (par ex : méningite) et nous ignorons les conséquences des différents traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) et des tumeurs elles-mêmes sur cette perméabilité.

Deux points pourraient être étudiés ultérieurement :

a) La comparaison des taux d'A.C.E. dans le sang et dans le LCR, sur une série plus importante.

b) L'estimation de l'intégrité de la barrière hémato-méningée, lors d'injection IV de méthotrexate, en cherchant à doser ce produit dans le LCR.

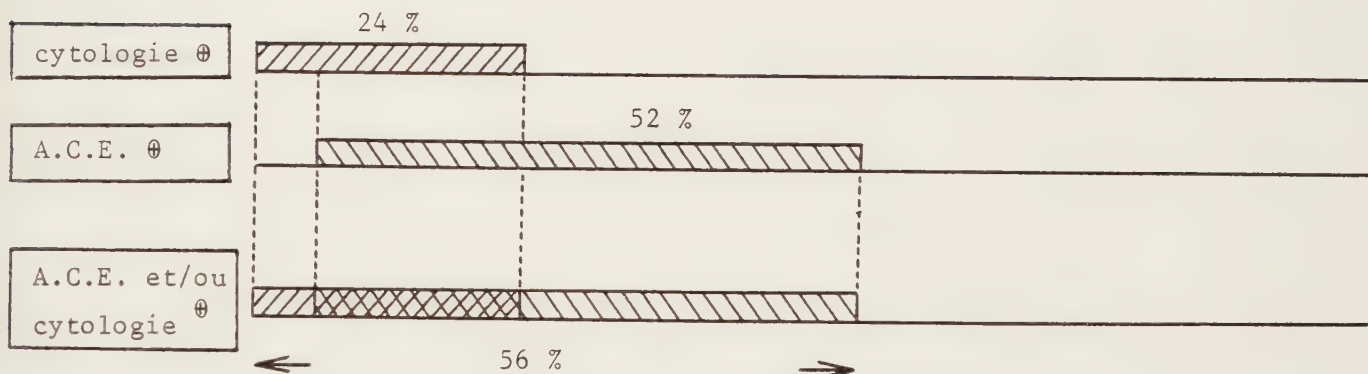
5 - Taux d'A.C.E. (LCR) et examen cytologique du LCR

Sur 50 cas de tumeur cérébrale évolutive, l'examen cytologique était $\oplus$ dans 24 % des cas (12/50). Il est difficile de comparer ces résultats avec ceux d'autres séries publiées dans la littérature (66, 53, 30, 31). En effet, le nombre d'examens $\oplus$ dépend beaucoup de la composition des séries. Par exemple, une série comportant une forte proportion de médulloblastomes et de métastases cérébrales d'adénocarcinomes mammaires, aura une forte proportion d'examens $\oplus$ (les cellules de ces tumeurs exfoliant fréquemment dans le LCR).

Quant aux dosages d'A.C.E. (LCR), ils étaient $\oplus$ dans 52 % des cas (26/50).

Dans le tableau 18 sont schématisés ces résultats.

TABEAU 18 : DOSAGE D'A.C.E. (LCR) ET CYTOLOGIE (LCR) SIMULTANES



Avec l'association ACE-cytologie dans le LCR, dans 56 % des cas, un des examens au moins est positif (28/50). A première vue, l'association des deux examens augmente peu le % de positivité de l'A.C.E. seul. En fait, il faut raisonner autrement car la fiabilité de ces 2 examens est différente et les renseignements qu'ils apportent sont d'ordre différent.

a) Un résultat $\oplus$ de la cytologie est très fiable et nous lui accordons une grande valeur ; nous avons d'ailleurs classé comme " *cliniquement positifs* ", les sujets dont la cytologie (LCR) était le seul examen positif.

b) Un résultat $\oplus$ du dosage d'A.C.E. (LCR) est moins fiable, (nous avons précédemment parlé des A.C.E. $\oplus$ dissociés). Néanmoins de tels taux

④ sont capables d'être des précurseurs et d'autre part, apportent un élément quantitatif qui peut être précieux pour juger de l'évolution.

C'est pourquoi nous pensons que ces 2 examens méritent d'être associés, la somme des renseignements qu'ils apportent étant utile à l'appréciation de la maladie.

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

En 1965, Gold et Freedman décrivaient l'A.C.E. comme un antigène spécifique des adénocarcinomes du tube digestif humain adulte, retrouvé dans les tissus digestifs des foetus de 2 à 6 mois et absent des tissus normaux adultes. L'utilisation de méthodes radio-immunologiques permet de doser des quantités d'A.C.E. de l'ordre du nanogramme.

Après 1965, la spécificité de l'A.C.E. pour les cancers digestifs a été remise en cause par de très nombreuses études. Ainsi, l'A.C.E. a pu être trouvé dans le sérum et dans d'autres milieux biologiques de sujets atteints de cancers variés, non digestifs, d'affections bénignes (avec inflammation et/ou régénération) et même de sujets sains.

Le dosage d'A.C.E. plasmatique est utile surtout à l'évaluation du pronostic et de l'efficacité du traitement ainsi, qu'à la surveillance de cancers.

Lorsqu'il est pratiqué dans d'autres milieux, ce dosage peut avoir, de plus, un intérêt diagnostique (par ex : dans les urines, pour les cancers vésicaux ; dans le liquide d'aspiration bronchique, pour les cancers bronchiques).

Au cours de cette étude, réalisée au Centre Léon Bérard de Lyon, nous avons pratiqué un ou plusieurs dosages d'A.C.E. dans le liquide céphalo-rachidien de 14 sujets indemnes de cancer (série témoin) et de 120 sujets atteints ou suspects de tumeur cérébrale.

Nous utilisons la méthode radio-immunologique de dosage, dite " *au double anticorps* " et décrite par MERIADEC.

Nous avons considéré comme ANORMALE la présence d'A.C.E. dans le L.C.R., sur la base des résultats obtenus dans notre série témoin.

NOTRE ETUDE A MONTRÉ QUE

Des affections malignes cérébrales, primitives et secondaires, peuvent s'accompagner de la présence d'A.C.E. dans le L.C.R..

Ce dosage peut apporter un élément de plus, quantitatif au diagnostic de tumeur cérébrale, en accord avec le reste du bilan.

Il peut parfois faire suspecter l'existence d'une tumeur cérébrale, alors que le reste du bilan est négatif (6 cas de dosages précurseurs dans notre étude).

Lorsqu'un dosage d'A.C.E. dans le L.C.R. est anormal, en contraste avec le reste du bilan, une surveillance attentive du malade est nécessaire. La probabilité que ce dosage soit précurseur est d'autant plus forte qu'il s'agit d'un sujet adulte, atteint d'un type de cancer non cérébral, connu pour métastaser volontiers au cerveau et pour bien corrélér avec le dosage d'A.C.E. dans le L.C.R. (l'adénocarcinome mammaire notamment).

Des dosages itératifs d'A.C.E. dans le L.C.R. peuvent être utiles à l'évaluation de l'efficacité du traitement et à la surveillance de malades atteints ou suspectés de tumeur cérébrale.

L'association des dosages d'A.C.E. dans le sang et dans le L.C.R. est utile pour apprécier l'extension métastatique d'un cancer et pour mieux interpréter les résultats du dosage dans le L.C.R.

L'association du dosage d'A.C.E. et de l'examen cytologique dans le L.C.R. peut être utile au diagnostic précoce d'apparition ou de récurrence de tumeur cérébrale.

Cette première étude permet d'orienter des recherches ultérieures. Il sera intéressant notamment d'étudier le métabolisme de l'A.C.E. dans le L.C.R., de doser l'A.C.E. dans des pièces tumorales de biopsie, d'exérèse et de nécropsie. L'étude d'une série témoin plus importante est également nécessaire.

Vu, le Directeur de l'U.E.R.

ALEXIS - CARREL

Professeur R. MORNEX

Le Président de la Thèse

Professeur M. MAYER

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 6 MARS 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ARDIET C., CLAVEL M., FONTANIERE B., FAUCON M., BRUNAT-MENTIGNY M.,
MAYER M., LAHNECHE B.

Contribution of CEA determination in C.S.F., to the diagnostic and follow-up of cerebral tumors.

ABSTR. SYMPOSIUM NICE, n° 76, oct. 1977.

- 2 - ALEXANDER P., SILVERMAN

The effects of age and tabaggism on the CEA levels.

JAMA, MAY 3 1976, vol 235, n° 18.

- 3 - BISSET J.B., POIRIER R.

Intérêt du dosage de l'ACE dans les carcinomes bronchiques primitifs.

ABSTR. SYMPOSIUM NICE, n° 44, oct. 1977.

- 4 - BLAIR, GOLDENBERG

Bronchial cytology, bronchial washing CEA and plasma CEA correlative study, in diagnostic of bronchogenic cancer.

ACTA CYTOL., 1974, vol. 18, n° 6.

- 5 - BRUNAT M., FAUCON M., LAPRAS

Cytologie du LCR et thérapeutique intra-rachidienne, chez les enfants traités pour médulloblastomes ou spongioblastomes.

C.M.L., vol 47, n° 8, 1971.

- 6 - BUFFE D., RIMBAUT C.

Etude de l'intérêt de 3 marqueurs : α 1 FP, α 2 H isoferritine et CEA, en oncologie pédiatrique.

ABSTR SYMP. NICE, n° 73, oct. 1977.

- 7 - BURTIN P.

Antigènes des cancers humains.

ANN. Biol. Clin., 1972, 30, 95-97.

- 8 - BURTIN P.

CEA in the digestive system and the antigens cross-reacting with it.
(A paraître)

- 9 - CALMETTE C.

Valeur du dosage d'ACE dans la détection précoce du cancer médullaire de la thyroïde.

ABSTR. SYMP. NICE, n° 18, oct. 1977.

10 - CHATAL J.F., LE MEVEL A.

Intérêt et limites du dosage d'ACE dans les cancers de l'oesophage et de l'estomac.

(CENTRE RENE GAUDUCHEAU - NANTES).

11 - CHU T.M.

Current status of CEA assay.

Seminars of nucl. Med., 1975, vol. 5, n° 3, 255-262.

12 - CHU T.M., ELIAS EG.

CEA in faeces and plasma of normal patients and in colorectum carcinoma.

Dis. of colon and rect., 1974, vol. 17, n° 1.

13 - CHU T.M., KARAKOUSIS C.

Simultaneous determination of urinary and plasma CEA levels.

J.l. of surg. Onc., 1975, 7, 77-80.

14 - CHU T.M., REYNOSO G.

CEA in patients with different cancers.

JAMA, 1972, 220, 361-365.

15 - CHU T.M., REYNOSO G.

Demonstration of CEA in normal human plasma.

NATURE, 1972, 238, 152-153.

16 - CHU T.M., SHUKLA SK.

Plasma CEA in renal cell carcinoma patients.

Jl of Urol., vol 111, p 742.

17 - COLIGAN J.E., EGAN M.L.

Structural studies on the CEA.

NY. ACAD. Sci., 1975, Vol. 259, 355-365.

18 - COUETTE J.E.

Valeur pronostique du dosage d'ACE dans les cancers de l'oesophage : à propos de 150 malades.

ABSTR. SYMP. NICE, n° 2, oct 1977.

19 - DILAWARI J.B.

CEA in differential diagnosis of carcinoma of pancreas from chronic pancreatitis.

Br. Med. Jl, June 1975, 2, 668.

19 bis - DEBONNEL

Etude des métastases de cancers, au niveau du système nerveux central.

(CENTRE LEON BERARD, LYON)

- 20 - DISAIA P.J., HAVERBACK B.J.
CEA in patients with gynecologic malignancies.
Am J1 obst-gynec., 1975, Vol. 121, n° 2, 160-163.
- 21 - EDGINTON TS.
Association of an isomeric species of CEA with neoplasia of gastro-intest tract.
N New Engl. J1 Med., 1975, 293, 103-107.
- 22 - GOLD P.
Antigenic reversion in human cancer.
Ann. Review of Med, 1971, Vol 22, 85-87.
- 23 - GOLD P., FREEDMAN S.O., KRUPEY J.
Physico-Chemical studies on CEA of the human digestive system.
Jh. Exp. of Med., 1962, 128, 387-398.
- 24 - GOLD P., SHUSTE R.
Metabolism of human CEA in xenogeneic animals.
CANC. Res., 33, 65-68.
- 25 - GONDOS B., KING
C.S.F. cytology, diagnostic accuracy, and comparison of different techniques.
ACTA cytol., 1976, vol. 20, n° 6.
- 26 - GUINAN P.
CEA test in renal cancer.
(Cook country Hosp. CHICAGO)
- 27 - GUINAN P., NEUFELD L.
CEA in diagnosis of prostate carcinome.
ONCOL., 1974, 29, 376-381.
- 28 - GUINAN P., SADOUGHI N.
Pronostic value of CEA in carc. of prostate.
Urol. Res., 1974, 2, 79-83.
- 29 - HENRY R., MERIADEC B.
Intérêt des dosages d'ACE dans le bilan et la surveillance des cancers du sein.
Nlle. Presse Méd., 1976, 5, 1233-1238.
- 30 - IIVAINEN M., TASKINEN E.
Cytological examination of C.S.F.
Ann. of Clin. Res., 1973, 5, 80-86.

- 31 - KLINE TS.
Cytological examination of C.S.F.
CANCER, 1962, 15, 591-597.
- 32 - KOLDOVSKY
CEA
Recent results in Cancer Res. n° 45.
- 33 - KHOO S.K., MAC KAY E.V.
CEA by R.I.A. in detection of recurrence during long terme follow-up
of female genital cancer.
CANCER, 1974, Vol. 34, n° 3, 542-548.
- 34 - KOSAKI, YAMAMOTO
Heterogeneity of CEA.
N.Y. Acad. of SCI, 1975, Vol. 259.
- 35 - KREBS B.P., BOUBLIG J.L.
ACE et AFP chez l'enfant.
ABSTR. SYMP. NICE, n° 72, oct. 1977.
- 36 - KREBS B.P., NAMER M.
L'intérêt de l'ACE dans la surveillance et le traitement du cancer du
sein.
ABSTR. SYMP. NICE, n° 55, Oct 1977.
- 37 - KREBS B.P., REY J.F.
Intérêt du dosage d'ACE dans le suc pancréatique pur.
ABSTR. SYMP. NICE, n° 8, Oct. 1977.
- 38 - LARRA F., DAVER A.
ACE dans les cancers utérins : bilan de 247 observations.
ABSTR SYMP NICE, n° 39, Oct. 1977.
- 39 - LAURENCE D.J.R.
Evaluation of the role of plasma CEA in the diagnosis of gastro-
intestinal, mammary. And bronchial carcinoma.
BRIT. Med. Jl., 1972, 3, 605-609.
- 40 - LAURENCE D.J.R., HALL R.R.
CEA in urine of patients with urothelial cancers.
Brit. Med. Jl., 1972, 3, 609-614.
- 41 - LAURENCE D.J.R., NEVILLE A.M.
Fetal antigens and their role in the diagnosis of clinical management
of human neoplasms : A review.
Brit. Jl. Cancer, 1972, 26, 335-355.

- 42 - LAURENCE D.J.R., NEVILLE A.M.
Comparison of plasma CEA and AFP in miscellaneous tumours.
LANCET, Aug. 1975, 412.
- 43 - LAURENCE D.J.R., STEVENS U.
Assay of CEA by double AC. R.I.A. and the development of an assay for N.C.A.
(Royal Cancer Hosp. LONDON)
- 44 - MAC NEIL C., LADLE J.N.
An antiserum to ovarian mucinous cyst fluid.
Cancer Res., 1969, 29, 1535.
- 45 - MAC SWEEN J.M., ANDERSON G.H.
The quantitative relation of CEA to tumour cells of different organs.
CANCER, 1977, Vol. 40, n° 2, 808-812.
- 46 - MAC SWEEN, WARNER
CEA in whole serum.
Brit Jl. of cancer, 1972, 26, 356-360.
- 47 - MARTIN G.
CEA in normal human salive.
Jl. N. Can. Inst., 1973, 50, 1375-1379.
- 48 - MARTIN, MASSART
ACE et Alcolisme (DIJON)
- 49 - MERIADEC B., DUCIMETIERE
CEA et Tabac.
- 50 - MERIADEC B., MARTIN
Description d'une méthode de dosage de l'ACE et premiers résultats cliniques.
Bull. CANC., 1973, 60, 403-410.
- 51 - MORELL A.G., GREGORIADIS G., SCHEINBERG I.H.
Role of sialic acid in the determination of glycoprotéines survival in the circulation.
Jl. Biol., Chem., 1971, 246, 1461-1467.
- 52 - MORI, WAKUMOTO
Immuno-pathological studies on CEA and CEA-associated antigens.
NY. Acad of SCI, 1975, vol. 259, 412-416.

- 53 - NAILOR, PATH
The cytologic diagnosis of C.S.F.
Symp. of diagnostic accuracy of cytol. technics, Vol. 8, n° 2.
- 54 - PLANIOL
Exploration isotopique du LCR.
- 55 - POLONOVSKI
L.C.R.
Biochimie med. (fascicule III), 320-323 et 710.
- 56 - ROITT I.
Immunologie, mécanismes essentiels.
Pages 204-210.
- 57 - RULE A.H., GOLESKI-RAILLY C.
Phase specific oncocolon antigen : à theoretical framework for CEA specificity.
CANC., Res., 1974, 34, 2083-2087.
- 58 - SHIELDS R.
Gene derepression in tumours.
Nature, 1977, vol. 269, 752-753.
- 59 - STEVENS U., MAC KAY E.V.
Increased CEA in heavy smokers
LANCET, 1973, 2, 1238-1239.
- 60 - STEWART A.M., ZAMCHECK N.
CEA in breast cancers, serum levels and disease progress.
CANCER, 1974, Vol. 33, n° 5, 1246-1252.
- 61 - STONEHILL, BENDICH
Retrogenetic expression.
Nature, 1970, 228, 370-372.
- 62 - TOMODA Y., ASAI Y.
Criteria of complete remission from trophoblastic neoplasia, with HCG excretion pattern, as a parameter.
CANCER, 1977, Vol. 40, n° 3, 1016 - 1025.
- 63 - TURNER M.D.
C.E.A.
JAMA, 1975, Vol. 231, n° 7, 756-758.

64 - VON KLEIST S.

Intérêt actuel des ACE.

Gaz. Med. de France, 1975, tome 82, n° 9.

65 - WANG J.J., CHU T.M.

CEA in patients with neuroblastomas.

J.1 Of Surg. oncol., 1974, 6, 211-217.

66 - WERTLAKE P.T.

Cytologic evaluation of CSF, with clinical and histol correlation.

ACTA. Cytol., 1972, Vol. 16, n° 3.

67 - ZAMCHECK N.

CEA

Adv. Intern. Med., 1974, 19, 413-432.

68 - ZAMCHECK N.

Plasma CEA levels in colorectal polyps.

CANCER, 1975, 36, 1996-2003.

69 - ZAMCHECK N.

Immunological studies on CEA, methods and some clinical implications.

Jl. Nat. of. Canc. Inst., 1973, 51, 1741-1749.

70 - ZAMCHECK N., SOROKIN J.J.

Serial CEA assays, use in detection of cancer recurrence.

JAMA, 1974, 228, 49-53.

SOMMAIRE DES TABLEAUX

- TABLEAU 1 : Cancers digestifs primitifs, avec A.C.E. élevé dans le sang
- TABLEAU 2 : Cancers du sein , avec A.C.E. élevé dans le sang
- TABLEAU 3 : Cancers génito-urinaires, avec A.C.E. élevé dans le sang
- TABLEAU 4 : Affections malignes autres, avec A.C.E. élevé dans le sang
- TABLEAU 5 : Localisations et types d'affections bénignes, avec A.C.E. élevé dans le sang.
- TABLEAU 6 : Répartition des tumeurs cérébrales primitives.
- TABLEAU 7 : Répartition des affections malignes primitives non cérébrales
- TABLEAU 8 : Taux d'A.C.E. dans la série témoin.
- TABLEAU 9 : Résultats globaux des dosages d'A.C.E. dans le L.C.R., chez 120 malades atteints ou suspects d'affection maligne cérébrale.
- TABLEAU 9 bis : Répartition des A.C.E. $\oplus$ et A.C.E. $\ominus$ pour les tumeurs primitives cérébrales.
- TABLEAU 9 ter : Répartition des A.C.E. $\oplus$ et A.C.E. $\ominus$ pour les affections malignes primitives non cérébrales.
- TABLEAU 10 : Comparaison entre le taux d'A.C.E. dans le L.C.R. et le reste du bilan - Résultats globaux.
- TABLEAU 11 : Comparaison entre le taux d'A.C.E. (LCR) et le reste du bilan, pour les tumeurs primitives cérébrales.
- TABLEAU 11 bis : Comparaison entre le taux d'A.C.E. (LCR) et le reste du bilan, pour les affections malignes primitives non cérébrales.
- TABLEAU 12 : Cas de corrélation et de dissociation initiale, pour les tumeurs primitives cérébrales.
- TABLEAU 12 bis : Cas de corrélation et de dissociation initiale, pour les affections malignes primitives non cérébrales.
- TABLEAU 13 : Evolution des cas de dissociation avec A.C.E. $\oplus$
- TABLEAU 13 bis : Cas de dosages précurseurs
- TABLEAU 14 : Résultats de dosages simultanés d'A.C.E. dans le sang et dans le L.C.R.
- TABLEAU 15 : Résultats du dosage d'A.C.E. (LCR) et de la cytologie du L.C.R., dans 19 cas d'affection maligne primitive cérébrale.
- TABLEAU 15 bis : Résultats du dosage d'A.C.E. (LCR) et de la cytologie du LCR, dans 31 cas d'affection maligne primitive non cérébrale.
- TABLEAU 16 : Taux d'A.C.E. sanguin chez des sujets sains.
- TABLEAU 17 : Fréquence des A.C.E. $\oplus$ dissociés, en fonction de l'âge des sujets.
- TABLEAU 17 bis : Répartition des A.C.E. $\oplus$ dissociés, après 6 mois de surveillance.
- TABLEAU 18 : Dosage d'A.C.E. (LCR) et cytologie (LCR) simultanés.

